

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1932 - 1933 — N° 128

Etat actuel de l'Étiologie et de la Prophylaxie de la Tularémie Existe-t-elle en France ?

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 14 Décembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Max MAURIN

Né le 9 Juillet 1908, à Marseille (Bouches-du-Rhône)

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46

Tél. : Parmentier 32-55

LYON

1932

**Etat actuel de l'Etiologie
et de la Prophylaxie
de la Tularémie
Existe-t-elle en France ?**

Etat actuel de l'Etiologie et de la Prophylaxie de la Tularémie Existe-t-elle en France ?

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 14 Décembre 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Max MAURIN

Né le 9 Juillet 1908, à Marseille (Bouches-du-Rhône)

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46
Tél. : Parmentier 32-55

LYON

1932

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	X. (BONNET, agrégé, chargé de cours)
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutiques générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée, et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon.)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOURT	DECHAUME	GUILLEMINET
RHENTER	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REBATTU (Ch.)
SANTY	MARTIN (J.)	CHAMBRON	REVOL (Ch.)
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	CIBERT	ENSELME (Ch.)
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	EPARVIER	SEDALLIAN (Ch.).
DUMAS	GATE		

EXAMINATEURS DE LA THESE :

MM. ROCHAIX, *Président* ; GATÉ, *Assesseur*

MM. MORENAS et SÉDALLIAN, *Agrégés*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA FEMME

A MON FILS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA TANTE, MADAME M. MIQUEL

Médaille de la Reconnaissance Française

Médaille des épidémies

A MES BELLES-SŒURS

A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ROCHAIX

Directeur de l'Institut d'hygiène de l'Université de Lyon
Conseiller technique sanitaire du Rhône
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JÜGES

A MES MAITRES

A MES AMIS

INTRODUCTION

Les hommes ont eu depuis longtemps, semble-t-il, le sentiment d'un certain danger à craindre, dans le voyage ou l'activité d'animaux par eux mêmes souvent inoffensifs ; tantôt notion précise dans ce récit de la peste des Philistins : « Et nati sunt mures et facta est confusio mortis magnae in civitate » (1) ; tantôt crainte informulée : « parce qu'ils sont impurs » : « Haec sunt animalia quæ comedere debetis de cunctis animantibus terræ... chærogryllus immundus est... lepus quoque » (2).

Au Moyen-âge, Avicenne avait constaté « qu'un des avant-coureurs de la peste est la sortie des souris de leur trou et leurs mouvements comme en état d'ivresse ». Un pape avait repris, au milieu de la Peste Noire, cette observation et avait lancé l'excommunication contre les rats, mesure intelligente qui ne fut, du reste, pas appliquée (3).

(1) Vulg. Rois, livre I, chap. V.

(2) Id. Lévitique, chap. XI.

(3) GUIGUEN (C.). *Evolution de la politique sanitaire maritime*, Lyon, 1932.

Un édit du 17 août 1669 du gouvernement militaire d'Honfleur ordonnait de supprimer « bestes porchines, pigeons, ny lapins, ny autres bestes immondes ».

Les rongeurs semblent avoir été considérés de tous temps comme des animaux susceptibles de transmettre des maladies à l'homme. Ces craintes vagues se précisèrent peu à peu.

Pour ne citer qu'un exemple, car il serait fastidieux de les énumérer tous, le rôle du rat, notion qui éclaira toute l'histoire de la peste — rôle déjà soupçonné au Moyen-âge —, fut démontré par Simond, en 1898.

A la liste déjà longue des maladies communes aux rongeurs et à l'homme, Edward Francis vient d'ajouter une nouvelle affection particulièrement intéressante car elle simule de très près, sans en avoir toutefois la gravité, le « mal qui répand la terreur » avec laquelle elle fut longtemps confondue et on la confond certainement encore.

Les tendances de l'hygiène moderne se sont orientées vers le dépistage précoce des porteurs de germe, tant humains qu'animaux. C'est au cours d'une de ces enquêtes épidémiologiques que fut découverte la Tularemie.

CHAPITRE PREMIER

La Tularémie

La Tularémie a été définie par Francis « une bactériémie spécifique et mortelle de certains rongeurs, transmissible à l'homme, soit par piqûre d'insecte, soit par manipulation ou dissection de rongeurs infectés ».

Découverte par hasard en 1911, chez un écureuil de Californie, au cours d'une enquête sur la peste du rat et de l'écureuil, elle est une des toutes récentes acquisitions nosologiques, et, comme le fait remarquer Sacquépée, c'est « la première maladie strictement américaine ». Tous ses caractères ont été précisés par les seuls auteurs américains.

Parmi leurs travaux, il est juste de mentionner tout spécialement ceux de Francis : il a, le premier, nettement défini l'entité clinique de la Tularémie, en lui assignant la place importante qu'elle méritait dans la liste des maladies transmises à l'homme par les rongeurs.

L'agent causal de l'affection ne fut isolé qu'en 1912 par Mac-Coy et Chapin qui lui donnèrent le nom actuel de « *Bacterium Tularense* » en souvenir du Comité de Tulare (Californie) où ils l'avaient découvert. C'est un très petit bacille différencié avant tout par ses caractères cultureux.

Au point de vue clinique, Francis distingue quatre formes :

- 1° une forme ulcéro-ganglionnaire,
- 2° une forme oculo-ganglionnaire,
- 3° une forme ganglionnaire,
- 4° une forme typhoïde.

Il semble qu'il faille actuellement abandonner la classification de Francis ; d'autres auteurs américains ont récemment décrit des formes avec affection des voies biliaires et ictère, ou avec prédominance des symptômes gastro-intestinaux (Murphy), ou encore des formes simulant la sporotrichose.

Simpson les a classées selon que la maladie évolue avec ou sans lésions primitives, avec ou sans lésions ganglionnaires.

Pour Chevallier et Bernard, il existerait deux grands types cliniques :

I. — *Un type adénopathique*, le plus fréquent, avec lésions ganglionnaires dominant le tableau indépendamment de la porte d'entrée, cutanée, conjonctivale, voire même absente (forme ganglionnaire pure, Siecke).

La forme typique est une véritable lymphadénie pseudo-pestueuse, la variation des symptômes constituant les diverses formes cliniques.

L'incubation dure en moyenne de 3 à 5 jours, absolument silencieuse. La maladie débute brutalement par un malaise général intense avec frissons, ascension thermique rapide pouvant atteindre 40°, des céphalées plus ou moins violentes, parfois des vomissements, et une courbature générale. La température se maintient élevée avec de légères oscillations, le malade présente une asthénie marquée pouvant aboutir à un état sub-comateux. Les signes locaux manquent le plus souvent.

Au bout de 24 ou 36 heures se constitue le tableau clinique de la période d'état : signes locaux très nets : adénopathie en rapport étroit avec le point d'inoculation. Les localisations épitrochléennes, axillaires, ou encore épitrochléo-axillaires, sont les plus fréquentes ; on en voit plus rarement d'inguinales, de carotidiennes ou de sous-maxillaires. Unilatérale habituellement, sauf le cas exceptionnel d'inoculation bilatérale, cette adénopathie reste localisée à un ou deux groupes ganglionnaires satellites du même territoire, les autres groupes demeurant indemnes. Elle s'accompagne d'un degré variable de périadénite, est

spontanément peu douloureuse et modérément sensible à la pression.

Elle précède d'environ 24 heures le chancre cutané qui se présente comme une papule douloureuse, érythémateuse, œdématiée, dont la partie centrale nécrosée s'élimine rapidement, laissant une ulcération à l'emporte-pièce, à bords surélevés et d'environ 1 centimètre de diamètre.

Cet aspect n'est pas constant et varie avec l'origine de l'inoculation. C'est dans le cas de piqûres d'insectes que le « chancre tularémique » est le plus typique. Des traînées de lymphangite remontent parfois de la lésion cutanée aux ganglions hypertrophiés; on a noté également la présence, le long de leurs trajets, de nodules sous-cutanés simulant la sporotrichose.

Les signes généraux restent intenses, le malade est très affaibli, la fièvre se maintient autour de 39-40° pendant deux ou trois semaines avec, parfois, une légère rémission vers le 3^e ou 4^e jour, suivie d'une réascension.

L'ensemble du tableau est celui des grandes pyrexies.

L'évolution du processus ganglionnaire aboutit, tantôt à la résolution, tantôt à la suppuration banale de l'abcès ganglionnaire.

Après deux ou trois semaines, la fièvre baisse en lysis, les complications ne sont pas de règle dans cette forme rarement mortelle, mais la convalescence reste très longue car l'asthénie est profonde.

Ce type classique présente des variantes :

A. — D'après les symptômes secondaires :

Présence de nodules sporotrichosiques : Hodges ; stomatite : Thjotta ; ictère : Francis ; réaction appendiculaire, ascite, albuminurie, phénomènes méningés : Bryant et Hirsch, Haizlip et O'Neil ; complications pleuro-pulmonaires. Toutes les associations restent possibles.

B. — D'après les caractères du chancre :

Absent pour les américains dans près de 5 % des cas, il n'est typique que dans les inoculations par piquûres d'insecte. Les infections par manipulation de rongeurs infectés donnent des chancres atypiques quand ils existent.

C. — D'après le siège de l'adénopathie :

La localisation normale est épitrochléenne, axillaire, ou épitrochléo-axillaire, mais il en est d'autres, non moins importantes au point de vue diagnostic, de siège : inguinal, sus-claviculaire, carotidien, sous-maxillaire, péri-auriculaire.

Le syndrome oculo-ganglionnaire décrit par Vail en 1914, présente une importance suffisante pour que Francis ait cru devoir en faire une forme clinique

individualisée. La lésion initiale y est toujours apportée soit par piquûre d'insecte, soit à la suite d'un contact digital. Au milieu de signes généraux intenses, évolue une conjonctive aiguë suivie d'une ou plusieurs ulcérations conjonctivales ; les ganglions préauriculaires, sous-maxillaires, carotidiens, hypertrophiés, deviennent douloureux et peuvent suppurer comme dans la forme ulcéroganglionnaire. L'évolution se fait, en général, vers la guérison, les séquelles oculaires sont l'exception, bien que les cas graves ne soient pas rares dans cette forme.

D. — D'après la gravité :

1° Il existe des formes légères à symptomatologie atténuée.

2° Les formes d'emblée malignes sont exceptionnelles. Les cas mortels sont dus le plus souvent, soit à la préexistence d'une tare organique, soit à des complications. On connaît pourtant plusieurs cas de formes foudroyantes (mort en 36 heures, Palmer et Hansmann ; 4 jours 7 heures, Simpson).

3° Les formes ganglionnaires, pures à signes généraux discrets ou absents. — L'affection se réduit à une adénopathie locale, qui peut évoluer avec une acuité variable. Francis réserve le nom de « *forme ganglionnaire* » au cas où la porte d'entrée fait défaut, quelle que soit l'intensité des signes généraux. Par contre, Chevallier et Bernard, avec Sacquépée,

mettent à part les cas où la Tularémie se présente sous le seul aspect d'une adénopathie locale, « *décapitée de ses signes généraux* (Sacquépée) », qu'il existe ou non un chancre d'inoculation, le problème diagnostique étant le même dans les deux cas.

D'ailleurs, ces formes jusqu'ici décrites en milieu épidémique se feront certainement moins rares à mesure que l'on saura mieux reconnaître les cas sporadiques.

II. — *Un type anadénopathique ou septicémique*, qui correspondrait au « *type typhoïde* » de Francis, se traduit par des signes généraux en l'absence de toute manifestation cutanée ou ganglionnaire. Le tableau clinique est celui d'une fièvre typhoïde, mais hémoculture et séro-diagnostic restent négatifs. Seule, la présence des agglutinines antitularenses peut résoudre le problème. Cette forme, remarquablement lente dans son évolution, entraîne une profonde asthénie. Sa pathogénie est un peu spéciale, elle paraît l'anage presque exclusif du personnel de laboratoire qui se contamine au contact des cultures ou des animaux d'expérience. Il est rare de la rencontrer par ailleurs.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

C'est Netherton qui, le premier signala le caractère granulomateux des lésions. Il s'agit dans l'ulcère initial, bien étudié par Goodpasture et House, Francis, d'une nécrose diffuse avec fragmentation nucléaire,

infiltration de leucocytes polynucléaires, entre lesquels se glissent des cellules lymphoïdes plus ou moins nombreuses (Chevallier et Bernard). Francis et Callender ont montré, chez l'homme, que les lésions revêtaient une forme subaiguë quasi-chronique, sauf dans les cas rapidement mortels.

Macroscopiquement, les ganglions se présentent à la coupe, tantôt comme une masse caséeuse, tantôt comme un abcès limité par la coque ganglionnaire.

Les modifications histologiques sont en rapport étroit avec la forme évolutive. Les foyers de nécrose constituent la lésion fondamentale.

a) dans les cas foudroyants, ils n'ont pas le temps de s'organiser. On ne note qu'une destruction de l'architecture normale du ganglion avec hyperplasie endothéliale des capillaires, oblitérés de façon inconstante et l'on trouve épars des leucocytes, des débris nucléaires, etc...

b) dans les cas plus anciens, l'aspect est différent. Une zone nécrotique forme le centre d'une couronne de cellules épithélioïdes et de fibroblastes rayonnés. A la périphérie se trouvent des lymphocytes et quelques cellules géantes du type Langhans.

La rate est presque constamment atteinte. Elle est, en général, hypertrophiée et on y retrouve les mêmes foyers de nécrose étendus ou microscopiques. Il existe habituellement une hyperplasie marquée du tissu réticulo-endothélial.

Les lésions hépatiques et pulmonaires, quand elles existent, sont du même type.

En résumé, les lésions les plus nettes de la Tularémie se groupent au niveau de l'appareil lymphoïde et semblent appartenir au groupe des granulômes infectieux. L'analogie de ces lésions avec celles de la tuberculose a pu inciter de nombreux anatomo-pathologistes à confondre ces deux granulômes.

DIAGNOSTIC

Il est basé sur la tétrade symptomatique de Francis :

1° *Antécédents de contact avec un rongeur suspect ou de piquûre d'insecte.*

2° *Lésion ulcéropapuleuse de la peau ou d'une muqueuse.*

3° *Atteinte du groupe ganglionnaire voisin de la lésion primitive.*

4° *Fièvre persistante d'une durée de deux ou trois semaines.*

Mais, cette association symptomatique n'est valable qui pour les cas typiques, dans les formes anormales le diagnostic clinique, à moins de compétence particulière, devient à peu près impossible.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nombreuses sont les maladies qui simulent plus ou moins la Tularémie. Chevallier et Bernard les répartissent en trois groupes :

I. — AFFECTIONS GÉNÉRALES NE S'ACCOMPAGNANT PAS,
EN GÉNÉRAL, D'ADÉNOPATHIES

a) *Typhoïde et Paratyphoïdes.* — C'est le diagnostic qui s'impose habituellement au début, devant les signes généraux. L'apparition de l'adénopathie infirme cette opinion en raison de la rareté des complications ganglionnaires dans la typhoïde. En outre, dans le type anadénopathique, hémoculture et sérodiagnostic restant négatifs, l'agglutination du *Bacterium Tularensis* par le sérum du malade apporte une certitude.

b) *Grippe.* — Ce diagnostic est également fréquent, mais, malgré l'existence de « *bubons grippaux* », l'engorgement ganglionnaire permet de l'éliminer. Il est permis de se demander jusqu'à quel point ces « *bubons grippaux* », adénopathie d'étiologie imprécise, ne relèvent point de la Tularémie (Chevallier et Bernard).

c) *Fièvre ondulante.* — La différenciation est parfois délicate en raison des analogies entre les deux affections : fièvre persistante, asthénie consécutive, existence des coagglutinines entre *Bacterium Tularensis*, *Brucella Melitensis* et *Brucella Abortus*, possibilité enfin de double infection.

d) *Septicémies.* — Toute septicémie peut être la cause d'une erreur de diagnostic.

II. — AFFECTIONS AVEC ADÉNOPATHIE ET ALTÉRATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL.

a) *Peste bubonique*. — La discrimination est parfois impossible ; les formes graves de Tularémie ne diffèrent en rien de la peste. A remarquer toutefois que le bubon pesteux est de préférence inguinal alors que le bubon tularémique semble être plus fréquemment axillaire. La discussion s'ouvre seulement sur la nature d'épidémies sans doute improprement appelées « peste fruste ».

b) *Adénolymphoïdite aiguë bénigne*. — Le diagnostic est en général facile car l'adénopathie n'y est pas localisée à un seul territoire. L'angine est fréquemment associée et la formule sanguine caractéristique. Chevallier s'est demandé si les adénopathies axillaires observées au Brésil par Haberfeld, à la suite de piqûres de tiques et que l'on fait rentrer dans ce cadre, n'auraient pas quelques rapports avec la Tularémie.

c) *Adénopathie inflammatoire*, satellite d'une lésion banale. — Dans la pratique courante, le diagnostic peut présenter les plus grandes difficultés en cas de suspicion de Tularémie (profession du malade). Il est souvent impossible de se faire une opinion sans le secours du laboratoire.

d) *Tuberculose ganglionnaire*. — Les formes localisées fébriles peuvent se rapprocher de la Tularé-

mic, mais la localisation cervicale fréquente, l'aspect différent du pus, permettent le diagnostic.

e) Certaines piqûres d'insectes peuvent entraîner une réaction ganglionnaire avec altération de l'état général, sans que la Tularémie soit en cause. En particulier, on sait que la salive de la tique femelle contient une toxine capable de provoquer des troubles paralytiques (Hadwen, Parker, Dade).

III. — ADÉNOPATHIES LOCALISÉES SANS RETENTISSEMENT SUR L'ÉTAT GÉNÉRAL.

a) La maladie de Nicolas et Favre et la Tularémie avec adénopathie inguinale sont difficiles à séparer. Les lésions histologiques sont dans les deux cas à peu près identiques. Hanson et Green ont observé une adénopathie inguinale avec foyers de suppuration multiples qui fut étiquetée, Tularémie, les examens de laboratoire restèrent négatifs. Il semble qu'il se soit agi d'une maladie de Nicolas et Favre.

b) Malgré l'habituelle dureté des ganglions cancéreux, il ne faut pas négliger la recherche de cette origine devant une adénopathie qui ne fait pas ses preuves.

c) Enfin, devant une conjonctivite grave, en apparence banale, il faudra songer à la forme oculo-ganglionnaire.

En résumé, Chevallier et Bernard estiment que la connaissance de la Tularémie apporte une clarté nouvelle dans la question, encore si imprécise, des adénopathies.

PRONOSTIC

Individuellement, la Tularémie ne constitue pas une menace vitale, toutefois malgré sa bénignité, la statistique de Francis indique une mortalité d'environ 4 %.

D'un point de vue plus général, il faut considérer la Tularémie comme une maladie sociale à conséquences graves et éloignées en raison de la longue incapacité de travail qu'entraînent d'une part l'alitement prolongé au cours de la maladie, d'autre part la convalescence traînante qui lui fait suite. Francis estime qu'un ouvrier qui exerce un métier pénible ne peut guère songer à le reprendre avant un an.

TRAITEMENT

Jusqu'à ces derniers mois, le traitement est resté purement symptomatique : repos au lit, compresses chaudes en applications locales, en cas de nécessité seulement ponction de l'abcès.

Ohara a obtenu de bons résultats par injection intraveineuse de Salvarsan, mais qui n'ont pas été vérifiés par l'expérimentation.

Tout récemment, en 1932, Foshay a publié une série de 9 guérisons sur 10 malades traités par un sérum de chèvre inoculée avec une émulsion formolée de *Bacterium Tularensis*. Son traitement consiste en 2 injections intraveineuses de 10 cc. de sérum à 24 heures d'intervalle, qui sont reçues sans aucune réaction. Les 9 guérisons ont été rapides; l'insuccès du 10^e cas s'explique par une intervention trop tardive.

CHAPITRE DEUXIÈME

Domaine Géographique

La Tularémie parut d'abord étroitement limitée à quelques provinces de l'ouest des Etats-Unis (Californie, Utah, Wyoming, Colorado). Son extension donc fut d'abord strictement américaine, puis d'autres pays reconnurent à leur tour l'existence de cette maladie sur leur territoire. Actuellement, on compte 7 pays seulement où sa présence a été signalée. Dans l'ordre chronologique, ce sont : outre les Etats-Unis d'Amérique, le Japon, l'Union des Républiques Soviétiques Socialistes, la Norvège, le Canada, l'Italie, la Suède. On la soupçonne en Espagne (Gasque Gracian). Il faut considérer les cas anglais d'un point de vue différent, car il s'agit non d'une infection naturelle, mais d'une contamination de laboratoire par une culture de *Bacterium Tularense* envoyée à l'Institut Lister de Londres par les soins du laboratoire d'hygiène de Washington (Colombie).

LA TULAREMIE AUX ETATS-UNIS

Le 3 Octobre 1910, Pearse décrivit devant la Société Médicale de l'Utah, à Salt-Lake-City, la maladie connue dans la région sous le nom de « *fièvre du taon-Deer-fly fever* », dont il avait observé 6 cas dans sa clientèle, et établit le rôle d'un Tananidé : « *Chrysops discalis* » dans sa transmission. Cette communication fut rendue publique en Mars 1911, dans un article intitulé : « Piqûres d'insectes ».

Un mois après, et sans avoir eu connaissance des travaux de Pearse, Mac-Coy individualise chez l'écureuil de Californie une infection qu'il intitule : « *Pseudo-pestes des Rongeurs — Plague-like disease of the Rodents* ». Il fit cette découverte au cours de la mission d'études qu'il remplit en cette région de 1908 à 1911, à la suite de l'épidémie de peste qui survint après le tremblement de terre de 1906. Ses recherches portaient spécialement sur le rat et sur l'écureuil. Il constata, chez certains écureuils, l'existence de lésions qui, bien que présentant tous les caractères de la peste, ne permirent pas d'isoler le Baccille de Yersin.

En 1912, aidé de Chapin, il put isoler l'agent causal qu'ils appelèrent « *Bacterium Tularense* », du nom du Comté de Tulare où ils avaient fait leurs premières recherches. Ici se place un fait inexplicable pour Mac-Coy et Chapin, qui n'y virent qu'une coïncidence : après une indisposition qui l'éloigna de ses

travaux pendant 28 jours, Chapin eut l'extrême surprise de constater que son propre sérum et celui d'un de ses assistants agglutinaient le nouveau germe. Il venait de faire le premier diagnostic sérologique de l'affection. Commentant cette découverte, Chevallier et Bernard écrivent : « *C'est l'occasion pour Mac-Coy et Chapin de montrer, les premiers, l'intérêt du séro-diagnostic de la Tularémie et de préciser les modalités de son application* » (1). En réalité, ils n'en tirèrent aucune conclusion ; ils étudièrent la réceptivité d'autres animaux et ne purent qu'écrire cette phrase prophétique : « *Nous ne savons pas si ce germe est pathogène pour l'homme, mais, d'après le grand nombre d'espèces réceptives, nous sommes enclins à soupçonner que l'homme peut contracter l'affection.* » (2).

L'opinion de Chevallier et Bernard se trouve d'autant moins justifiée que non seulement l'intérêt du séro-diagnostic, qu'ils avaient fait par hasard, leur échappa complètement, mais encore que l'hypothèse qu'ils émettaient sur la possibilité de l'infection humaine ne fut vérifiée que plusieurs mois plus tard.

Le premier cas d' « *Infection de l'homme par le Bacterium Tularensis* » fut bactériologiquement diagnostiqué en Septembre 1912, par Wherry et B.-H. Lamb, chez un aide-cuisinier dans un restaurant qui avait été vu par Vail, ophtalmologiste à Cincinnati (Ohio) en même temps qu'ils découvraient le bacille

(1) *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 29 février 1932.

(2) SIMPSON, *Tularæmia*, New-York, 1929.

dans les cadavres de deux lapins sauvages trouvés morts dans l'Indiana. Ce cas fut publié à la fois par Wherry et B.-H. Lamb (1) et par Vail (2). Wherry et B.-H. Lamb furent les premiers à reconnaître le rôle du lapin sauvage comme réservoir de virus et le firent connaître dans un article intitulé : « *Discovery of B. Tularensis in wild rabbits and the danger of its transfer to man* » (3).

En 1915 et 1917, Sattler et F.-W. Lamb, également ophtalmologistes à Cincinnati décrivirent chacun un cas de « *Conjunctivitis Tularensis* » (F.-W. Lamb). Dans les deux cas la conjonctivite avait immédiatement suivi une manipulation de lapins. Wherry isola le B. Tularensis chez les cobayes qui avait été inoculés avec les produits de raclage des lésions oculaires et aidée de B.-H. Lamb, obtint les mêmes résultats à partir de deux lapins sauvages « cotantail » trouvés morts à 4 miles du domicile du malade de Sattler.

Au début de l'année 1919, sur la demande de Beaty, commissaire sanitaire de l'Utah, Francis, membre de l'U. S. P. H. S., fut envoyé en mission dans cet état pour y étudier la « *fièvre de la mouche du daim* » qu'avait décrite Pearse en 1910. Il établit à Delta un laboratoire de fortune, dans la cave du Docteur Charles, et y installa les animaux (30 cobayes, 30 lapins, 30 souris apportés de Washington (D. C.).

Charles lui montra immédiatement un éleveur de

(1) *J. Of Inf. Dis.*, 1914.

(2) *Ophtalm., Rec.*, 1914.

(3) *J. of the Am. Med. Ass.*, 5 déc, 1914.

52 ans, malade depuis 4 jours des suites d'une piqûre de « *mouche de daim* » dans la région cervicale droite, qui présentait une petite ulcération au niveau de la piqûre, une température élevée, des frissons, du gonflement des ganglions rétro-auriculaires droits avec le diagnostic de « *fièvre de la mouche du daim* ». Deux cobayes et deux lapins inoculés avec le sang du malade moururent le 5^e jour. A l'autopsie, Francis trouva de multiples foyers de nécrose du foie et de la rate et identifia ces lésions avec celles décrites par Mac-Coy et Chapin dans la « *Pseudo- peste des rongeurs* » de l'écureuil de Californie. Les inoculations en série pratiquées avec le pus du ganglion rétro-auriculaire tuèrent les animaux en 5 jours. L'autopsie du malade, mort le 26^e jour, limitée aux viscères, montra un foie normal mais une rate hypertrophiée et constellée en surface et en profondeur de petites taches blanches de 1 à 3 mm. de diamètre. L'inoculation au cobaye de pulpe splénique permit d'isoler le B. Tularensis. Cinq jours après la mort de l'éleveur, Francis tomba malade, présenta plusieurs frissons et une fièvre élevée (102°,2 F). Concevant la nécessité d'assurer la vitalité des souches par passages successifs sur l'animal, Francis voulut rapporter les animaux inoculés au Laboratoire d'Hygiène de Washington, malgré l'avis du Docteur Charles qui trouvait Francis trop fatigué pour entreprendre un long voyage. A Chicago, craignant que les animaux inoculés ne mourussent avant d'atteindre Washington, Francis se rendit à l'Hôpital de la Marine et inocula des cobayes neufs. Arrivé à Washington, grâce

aux précautions de quelques bactériologistes expérimentés, on put maintenir la virulence de ce bacille par passages répétés sur l'animal. Francis fut soigné à l'Emergency Hospital. Deux mois plus tard, suffisamment remis, il put reprendre ses travaux.

De retour à Delta en Mai 1920, il fit la preuve de l'étiologie commune de la Pseudo- peste des rongeurs et de la Fièvre de la Mouche du daim, en isolant le *B. Tularensis* du sang de 6 malades piqués par des mouches et ayant présenté des cas typiques de la fièvre de la Mouche du daim. Il eut connaissance d'environ deux douzaines de cas dans la ville même. Un peu plus tard il isola le *B. Tularensis* chez 17 lapins tués ou trouvés morts. C'est alors qu'il donna à cette nouvelle maladie le nom de « *Tularémie* », bactériémie due au *B. Tularensis* (1921).

En collaboration avec Bruce Mayne, de l'U. S. P. H. S., ils étudièrent le rôle de la Mouche du daim dans la transmission de la maladie : un lapin sain, piqué par des mouches préalablement nourries sur un lapin infecté, mourut en 5 jours. A l'autopsie, lésions typiques du foie et de la rate à partir desquelles on put isoler le *B. Tularensis*.

La transmission était donc démontrée. A cette époque, Mayne contracta la Tularémie.

Pendant leur séjour en Utah, ils avaient chargé Lake d'assurer la conservation du microbe qu'ils avaient isolé l'année précédente. A leur retour, ils trouvèrent Lake hospitalisé avec le diagnostic de fièvre typhoïde (?). Francis observa alors que son propre sérum agglutinait le *B. Tularensis* de même que

celui de Mayne et celui de Lake. Or, ils n'avaient jamais été piqués et, à Washington où résidait Lake, il n'y avait pas de mouches du daim. D'autre part, ils n'avaient constaté ni ulcération, ni lymphadémie. Le bacille passait-il donc à travers la peau saine ?

Francis, pour le vérifier, déposa sur la peau, préalablement rasée, d'un cobaye neuf, une goutte d'une émulsion de pulpe splénique d'un cobaye mort et Tularémie. L'animal mourut en 5 jours avec lésions typiques.

Francis et Lake démontrèrent encore, plus tard, la transmission de la Tularémie de rongeur à rongeur, par le pou du lapin (*Hæmodipsus ventricosus* Denny), par la punaise (*Cimex lectularius*) et par le pou de souris (*Polyplax Serratus* Burm).

En Avril 1922, Francis publia les premiers résultats de ses travaux dans un article intitulé : « *Tularæmia, Francis, 1921. — A new disease of the man* » (1).

Alors que les éleveurs du Nord-Ouest l'appelaient fièvre de la mouche du daim, les habitués des marchés de l'Est-Amérique connaissaient depuis une trentaine d'années la « *fièvre du lapin* », qui coïncidait avec la période d'ouverture de la chasse. Ils avaient même remarqué qu'après une première atteinte, ils ne risquaient plus rien.

Ayant eu l'occasion d'observer un de ces malades

(1) *J. of the Am. Med. Ass.*, 8 avril 1922.

qui se disait lui-même atteint de fièvre du lapin, J. Lawn Thompson, de Washington (D. C.) fut le premier à constater et la Tularémie à l'Est du Mississipi et son origine professionnelle. Ce cas, vu en Novembre 1921, ne fut diagnostiqué Tularémie que le 20 Juin 1922 par l'agglutination.

Au mois de Décembre 1922, Francis examina le foie de 914 lapins mis en vente sur le marché de Washington (D. C.) ; 7 furent reconnus tularémiques; les mêmes recherches donnèrent, en 1923, un lapin. en 1924, un autre lapin, également infectés.

Au mois d'Avril 1923, Lamb, de Gooding (Idaho) et Cromwell décrivirent à la Société Médicale de l'Idaho, sous le nom de « *Type ganglionnaire de la fièvre des tiques* », une maladie qu'ils rattachaient à la fièvre pourprée des Montagnes-Rocheuses, malgré l'absence de l'éruption caractéristique, car elle était causée par la piqure d'une tique. Quelques mois plus tard, l'existence des agglutinines antitularenses dans le sang des malades apporta la preuve de l'identité de cette affection avec la Tularémie.

Parker, Spencer et Francis, en 1924, décelèrent le B. Tularensis chez les tiques des bois (*Dermacentor Andersoni* Stiles) du Montana, recueillies sur divers animaux et sur la végétation. Ils réussirent à transmettre la Tularémie de rongeur à rongeur par l'intermédiaire de la tique des bois et de la tique du lapin (*Hæmaphysalis leporis palustris*).

En 1925, Parker et Spencer démontrèrent la transmission héréditaire de l'infection chez les tiques qui constituent ainsi un réservoir de virus permanent.

Cette même année, Novy, professeur de bactériologie à l'Université de Michigan, retrouva la lettre suivante que lui écrivait, en 1907, A. Martin, ophtalmologiste à Phoenix, Arizona et qu'il communiqua à Francis. Elle constitue actuellement une des toutes premières observations de Tularémie :

« Phoenix, Arizona, 19 Septembre 1907. — Durant l'été, plusieurs habitants de cette ville ont souffert d'une affection résultant du dépouillement et de la préparation des lapins sauvages « Jack ». Trois de ces malades présentèrent une lésion primaire oculaire ou périoculaire. De petits abcès conjonctivaux ou palpébraux se formèrent avec, dans un cas, œdème de la cornée, s'accompagnant d'hypertrophie des ganglions préauriculaires, cervicaux antérieurs et sous-maxillaires. On notait, au début, des frissons, des sueurs profuses et une élévation de température de 2 à 5° F avec accélération du pouls. Les ganglions suppurèrent et durent être incisés. Dans un cas, il persiste encore un état nodulaire des paupières. Il n'y eut aucun décès car la maladie n'était pas grave. Dans un autre cas la lésion fut localisée au pied, dans d'autres aux mains, les ganglions voisins étant naturellement hypertrophiés.

« Ancil MARTIN, M. D. »

Le même année, 18 ans après l'infection originale, Francis vérifia la présence des agglutinines antitularense dans le sérum d'un des cinq malades, prouvant indiscutablement que la maladie décrite par Martin était bien la Tularémie.

En 1926, Parker et Spencer étudièrent la susceptibilité du coyote (*canis lestes*) à la Tularémie. Ils provoquèrent chez cet animal, par ingestion de chair de « *lièvres belges* » et de cobayes morts de Tularémie, ou par injection de produits pathologiques, une Tularémie expérimentale mortelle.

Cette même année, on avait déjà observé 215 cas de Tularémie aux Etats-Unis, répartis sur 27 Etats. Le 24 Septembre 1926, le Kansas en rendait obligatoire la déclaration sur son territoire.

Au mois de Novembre 1927, Francis, poursuivant ses travaux, démontra que la tique des bois est le véritable hôte biologique du *B. Tularensis* qu'elle héberge non seulement dans ses feces, mais aussi dans ses tissus.

L'année suivante, Simpson établit, grâce à la persistance des agglutinines dans le sang des malades, que la Tularémie existait dans la région de Dayton (Ohio) depuis au moins vingt ans. A peu près à la même époque, le Docteur Johnson, de National-City (Californie), communiqua à Francis la lettre ci-dessous qu'écrivait, le 19 Juin 1904, son fils, alors âgé de 15 ans, à sa sœur, au cours d'une maladie qu'il attribuait lui-même au contact des lapins sauvages. Frappé des analogies que cette affection présentait avec la Tularémie, Johnson joignit à son envoi un échantillon du sérum de son fils, âgé actuellement de 39 ans.

« Il y a eu environ deux semaines lundi..., je partis chasser et ramenai 12 lapins, dont je tîrai un dollar et 50 cents.

« Il y a maintenant 3 semaines, je m'étais blessé avec une sorte d'écharde à la paume de la main. En 3 ou 4 jours, toute la main était légèrement enflée et il y a eu, hier 2 semaines, je tombai malade et dus m'aliter 4 jours. Ma température monta à 104° F ; vers le 3^e jour, je remarquai 2 ganglions très douloureux, l'un au coude, et l'autre à l'épaule (?) (creux axillaire). Je montrai ma main à papa qui diagnostiqua un empoisonnement du sang et brûla la plaie avec de l'acide nitrique, l'acide phénique n'étant pas assez fort. Depuis lors jusqu'à hier, il l'a ouvert 3 fois, le pus semblant se former plus profondément dans la main. Hier, il me mena en consultation chez le Docteur Goff, qui pinça les ganglions douloureux et me dit, ce que je savais déjà, que le mal que j'avais à la main était la cause des ganglions. Dans l'après-midi, papa prit sa lancette et, après une injection de cocaïne, incisa sur 1 pouce de long et 3/8 de pouce en profondeur, puis il gratta les bords et fit un pansement.

« Excuse mon écriture, j'ai été très malade, je pèse maintenant 108 livres....

« Halbert T. JOHNSON. »

Cette lettre constitue actuellement la première observation de Tularémie, car le sérum d'Halbert T.

Johnson agglutinait encore le B. Tularensis au taux de 1/160°, confirmant ainsi le diagnostic 24 ans après.

En 1929, plus de 800 cas de Tularémie avaient été observés, répartis sur chaque Etat de l'Union, sauf ceux de New-England, du Delaware et de Washington qui étaient encore indemnes.

LA TULAREMIE AU JAPON

Au début de l'année 1924, une maladie aiguë fébrile, transmise à l'homme par les lapins sauvages, attira l'attention d'Ohara, de Fukushima (préfecture d'Abukuma, Japon). En ayant observé 3 cas simultanés (une mère de famille et ses 2 enfants), une enquête soigneuse sur l'origine de l'affection lui apprit d'une part que les symptômes s'étaient développés après dépouillement et préparation pour la consommation d'un lapin sauvage, d'autre part qu'une maladie de cette nature sévissait depuis une vingtaine d'années dans les villages des Monts Abukuma. Il en observa personnellement 7 cas, deux autres médecins lui en apportèrent 8 cas additionnels. Les districts infectés se trouvent en général au Nord, Nord-Est de Tokyo.

L'infection semble sévir particulièrement de la fin automne au début du printemps, période de la chasse pendant laquelle on trouve fréquemment dans les montagnes un grand nombre de cadavres de lapins.

Pour Ohara, l'homme contractait la maladie par contact direct avec la chair crue du lapin et il y avait

une relation étiologique certaine entre le fait de toucher la chair de lapin infecté, de les dépouiller, de les apprêter et le début d'une maladie fébrile s'accompagnant d'hypertrophie ganglionnaire. Ohara avait remarqué que l'on contractait l'affection que le lapin ait été trouvé mort ou pris vivant, mais déjà malade. N'ayant pu trouver de porte d'entrée dans quelques cas, il en arriva à penser que l'affection pouvait se transmettre sans ulcération à travers une peau saine. Sa femme s'offrit spontanément à l'inoculation expérimentale : le 20 janvier 1925, il déposa sur le dos de la main gauche de sa femme, du sang et de la sérosité provenant d'un lapin mort, trouvé dans un district infecté et, 20 minutes après, procéda à un nettoyage rigoureux de la région. Deux jours plus tard elle se plaignit d'une légère sensibilité des ganglions axillaires gauches et de céphalée. Le 4^e jour, la fièvre fit son apparition et atteignit son maximum le 6^e jour, puis l'adénite axillaire augmentant de volume aboutit à la supuration nécessitant une intervention le 7 février.

Le tableau clinique de la « *Maladie d'Ohara* » et dans ses premières observations, et dans le cas expérimental, coïncidait bien avec celui de la Tularémie. En outre la transmission par peau saine était aussi expérimentalement démontrée. Toutefois, il n'isola pas d'agent étiologique.

Francis et Moore confirmèrent cette identité quand Ohara leur eut communiqué, avec ses résultats, des échantillons de sérum et des pièces anatomiques.

En 1930, Ohara établissait à son tour l'identité clinique et bactériologique du « *Yato-Byo* », maladie

du lapin sauvage transmissible à l'homme, connue au Japon depuis une centaine d'années, avec la Tularémie.

La Tularémie est restée au Japon une maladie relativement rare, bien qu'elle n'y soit pas exceptionnelle.

LA TULAREMIE EN U. R. S. S.

Des travaux russes publiés en 1928 indiquaient qu'une « *maladie tularémiforme* » semblait assez répandue sur le territoire de l'U. R. S. S. Nikanoroff signalait l'existence de quatre foyers épidémiques : dans la région d'Astrakan, dans les provinces d'Oural'sk et de Riazan et dans la région d'Obdorsk.

Tous ces cas avaient une même origine : le contact direct avec le rat d'eau européen (*Arvicola Amphibius*) chassé pour sa fourrure. Le début des épidémies avait coïncidé avec les crues printanières qui, chassant les rats d'eau de leurs gîtes avaient facilité leur capture. Cette chasse se faisait au harpon, le dégagement de la pointe du corps de l'animal souillait de sang les mains du chasseur.

Différents auteurs avaient signalé la ressemblance de cette maladie avec la Tularémie, mais n'avaient pu conclure faute de preuves bactériologiques. L'identification fut apportée par Zarkhi qui, ayant isolé au cours de l'épidémie de Mouji (région d'Obdorsk), un bacille du type Tularensen, envoya des sérums de convalescents et des fragments d'organes d'animaux.

inoculés au Laboratoire d'Hygiène de Washington où agglutination et cultures confirmèrent ces données.

LA TULAREMIE EN NORVEGE

Ce fut un incident de chasse qui provoqua la découverte de la Tularémie en Norvège. A l'automne de 1929, Tjhotta, directeur du Laboratoire bactériologique d'Høeren, fut appelé, au cours d'un voyage dans le Telemark, chez un confrère qui, après une partie de chasse où il avait tué et dépouillé un lièvre, était tombé malade et n'avait pu faire de diagnostic. Tjhotta, qui connaissait la littérature américaine de la Tularémie, diagnostiqua une forme typique ulcéro-ganglionnaire. La confirmation sérologique fut faite par l'agglutination, par le sérum du malade, du B. Tularensis provenant d'une culture gracieusement envoyée par Mac-Coy.

Tjhotta en observa 11 autres cas, tous vérifiés par l'examen sérologique, 8 à forme ulcéro-ganglionnaire, 1 à forme ganglionnaire, 1 à forme oculo-ganglionnaire. Les 2 derniers furent observés chez des employés d'un marchand de gibier qui ne purent donner aucun renseignement suffisant pour diagnostiquer la Tularémie.

L'agglutination positive posa le problème, soit d'une forme légère ambulatoire, soit d'une immunisation acquise par un long contact avec les lièvres infectés. On put faire le diagnostic rétrospectif de cas

datant de 1926 et 1928, tous causés par le lièvre, dans le Telemark, le Hallingdal, le Trondghem et à Oslo, chez des chasseurs, des ménagères, des cuisiniers, des marchands de gibier. Chez un grand marchand de gibier d'Oslo, presque tout le personnel employé à l'expédition quotidienne des animaux a été atteint. A côté de ces cas authentiques, il y en aurait quantité d'autres, cliniquement certains, mais dont la preuve bactériologique n'a pas été faite.

LA TULAREMIE AU CANADA

Le premier cas de Tularémie au Canada fut diagnostiqué et publié par Mac-Nabb au mois de Février 1930, près de Timmons (Ontario).

Au mois de Mai de la même année, Parker, envoyé en mission en Colombie Britannique, découvrit, dans la région de Vavenby, le *B. Tularense* chez un lapin (*Lepus Americanus Columbiensis*) porteur de tiques de l'espèce : *Hœmaphysalis leporis palustris*. L'agglutination et les cultures vérifièrent le bien fondé de cette observation.

Les deux cas étaient situés respectivement à 400 et à 200 miles au Nord de la frontière des Etats-Unis. Les deux localités étaient distantes d'Est en Ouest d'environ 1.500 miles. Au cours de son enquête, Parker eut connaissance de deux cas de Tularémie probable chez les lapins, le premier à Salmon-Arm, en 1921, et le second dans l'Alberta. On connaissait, dans

l'Alberta, des « *périodes de maladie du lapin* » auxquelles correspondait une recrudescence de morbidité chez les colons qui consommaient des lapins.

LA TULAREMIE EN ITALIE

On observe depuis un certain nombre d'années, pendant l'hiver, dans la province de Bologne, une affection caractérisée par des adénopathies inguinales ou axillaires, d'abord rattachée au groupe des « *bubons climatiques* » (Franchini et ses élèves Patane et Giordano). Sémérano la considère comme voisine de la maladie de Favre et Nicolas, bien qu'elle en diffère par quelques points.

Des cas analogues ont été observés à Rome par Maggiora, qui a pu isoler des ganglions de petits cocci pathogènes pour le cobaye.

Sémérano a obtenu, avec les ganglions atteints, une réaction cutanée caractéristique. Freï assimile ces cas à la Tularémie et considère qu'il s'agit d'une réaction cutanée spécifique à l'antigène tularémique comparable à celles observées dans la maladie de Nicolas et Favre et dans le chancre mou.

LA TULAREMIE EN SUEDE

Les premiers essais effectués en Suède dans le but de dépister l'infection tularémique furent faits, en 1930, à l'Institut Bactériologique de l'Etat, où, depuis

le 1^{er} Juin 1931, tous les échantillons de sang envoyés en vue de la diagnose sérologique de la fièvre typhoïde, du paratyphus, de la fièvre ondulante, etc... furent également vérifiés au point de vue de cette nouvelle maladie infectieuse.

Au début de 1931, le Docteur K.-O. Granström de Stockholm, observa notamment un cas de Tularémie de type oculo-glandulaire, cas dont des recherches minutieuses firent remonter l'origine au dépeçage d'un lièvre (*Lepus timidus*). Ce même lièvre avait en outre donné naissance à deux autres cas, mais alors du type ulcéro-glandulaire.

Ces cas furent pour l'Administration Médicale de Suède le motif d'une circulaire, par laquelle elle attira l'attention de tous les médecins sur cette maladie en même temps qu'elle prescrivait la déclaration obligatoire des cas diagnostiqués. Ces mesures qui furent prises, le 20 août 1931, entraînèrent l'observation d'un certain nombre de nouveaux cas de Tularémie dans le pays.

Ce fut ainsi, qu'en automne 1931, on constata tant un assez grand nombre de cas dans un secteur limité que certains cas isolés dans différentes parties du pays. Dans l'ensemble, 31 cas ont été diagnostiqués, dont 20 ont été observés dans la même contrée, aux environs de la ville de Lindesberg.

LA TULAREMIE EN ANGLETERRE

Quant à l'Angleterre, on n'y a pas encore observé de cas d'infection naturelle. On ne saurait négliger cependant les trois cas survenus en 1922. Sur la demande de l'Institut Lister, Mac-Coy lui envoya une culture de *B. Tularensis* qui devait être jointe à la Collection Nationale des Types de Culture.

Au cours des manipulations, l'Administrateur de la Collection, son adjoint et un autre bactériologiste contractèrent la Tularémie. L'entretien du virus par passages sur l'animal se révéla si dangereux que le Conseil National des Recherches Médicales décida avec une « *brave discrétion* » (1) d'arrêter là toutes recherches et de stériliser les cultures.

Dans les autres pays, la Tularémie est encore inconnue, mais depuis que médecins et bactériologistes sont alertés, des cas nouveaux sont et seront signalés.

Est-ce l'absence d'études ou l'absence d'infection qui fait que certains pays, très riches en rongeurs comme l'Australie, semblent encore indemnes ?

(1) FRANCIS.

CHAPITRE TROISIÈME

Agent pathogène **et Diagnostic bactériologique**

I. Le Bacterium Tularense

1° Morphologie

a) *Aspect microscopique.* — Dans les frottis d'organes d'animaux naturellement ou expérimentalement infectés, le B. Tularense (Mac-Coy et Chapin, 1912) paraît entouré d'une capsule claire et se présente sous l'aspect d'un très petit bacille mesurant de $0\text{ }\mu$, 3 à $0\text{ }\mu$, 7 de long sur $0\text{ }\mu$, 2 de large ; à titre de comparaison le bacille de Yersin mesure 2 mm. de long sur 1 mm. de large. C'est dire que le B. Tularense est à la limite de la visibilité et peut tout juste être aperçu en utilisant les plus forts grossissements.

Relativement polymorphe, il prend fréquemment une forme coccoïde en cultures âgées mais reprend sa forme habituelle sur milieux neufs. On a observé également des forme bipolaires, mais elles sont exceptionnelles.

Sur 8 essais, il traversa 3 fois un filtre Berkefeld qui retenait un petit staphylocoque (Francis). On peut se demander toutefois s'il ne s'agissait pas d'un filtre défectueux.

b) *Mobilité et Spores.* — Examiné à l'état frais, il est immobile et dépourvu de cils et de spores.

c) *Coloration.* — Il se colore bien par les colorants usuels, en particulier par le Kristall Violet, le violet de gentiane aniliné et la fuschine. Il se décolore par la méthode de Gram.

2° Cultures

a) *Conditions générales.* — C'est un aérobie strict dont la température optimum est voisine de 37°. Il demande un PH variant de 6,8 à 7,3.

b) *Milieux de culture.* — Ce germe est difficile à cultiver car il ne pousse pas sur les milieux ordinaires. Après de nombreux essais infructueux Mac-Coy et Chapin réussirent à obtenir des cultures sur un milieu spécial au jaune d'œuf coagulé, analogue au milieu de Dorset pour le bacille de Koch et composé ainsi : jaune d'œuf, 60 % ; sérum physiologique, 40 %.

On mélange et on répartit le milieu en tubes inclinés que l'on met à l'étuve une demi-heure à 72°. Puis on stérilise par chauffage discontinu à 72-73°.

En 1922, Francis réussit à le cultiver sur des milieux de préparation moins délicate : sérum gélosé glucosé, gélose au sang glucosée, gélose au sang, et sur chacun de ces milieux, additionné d'un fragment de rate de lapin. La gélose au sang glucosée avec fragment de rate semblait le milieu le plus favorable. Mais, l'année suivante, il obtint de bien meilleurs résultats par addition à ce milieu d'une faible proportion : 0,02 %, d'un acide aminé, la cystine. Cette action favorable de la cystine sur les cultures constitue un des caractères importants du *B. Tularensis*. Sur ce milieu, il pousse en général assez abondamment en formant une traînée glaireuse sur toute la longueur de la strie d'ensemencement. On n'observe que de rares colonies isolées qui ne s'étalent jamais en vieillissant.

Simpson a apporté quelques modifications au milieu de Francis. Ce nouveau milieu se prépare de la façon suivante :

On prépare d'avance un bouillon gélosé contenant 1 % de peptone, 1 % de gélose et 0,5 % de NaCl avec un PH ajusté à 7,3. Au moment de l'utilisation, on ajoute 0,1 % de cystine et 1 % de glucose. On chauffe à la vapeur pendant 15 minutes pour fondre la gélose et stériliser cystine et glucose. Puis on laisse refroidir ; quand la température du milieu est redescendue à 40°, on ajoute de 5 à 8 % de sérum humain ou de sang défibriné de lapin. On répartit le milieu

en tubes inclinés et on porte à l'étuve pendant 24 heures pour éprouver la stérilité et évaporer l'eau de condensation.

Sur ce milieu, le bacille met de 2 à 7 jours pour pousser et donne en général des cultures abondantes.

3° *Propriétés biologiques*

a) *Vitalité. — Virulence.* — Le B. Tularensis est très sensible à l'action de la chaleur. Il est détruit en 10 minutes par une température de 56-58°, soit en cultures, soit en milieu pathologique. De même, il résiste mal aux antiseptiques, le formol du commerce en solution à 0,1 % le tue en 24 heures, le tricrosol à 1 % en 2 minutes. Il résiste mieux au froid. A la température de 6° C., rate et foie restent virulents pendant 8 jours, le tissu musculaire pendant 4 semaines et même 35 jours (Green et Wade). Un fragment de rate dans la glycérine pure reste virulent pendant 1 mois à la température du laboratoire, pendant 6 mois à 10°, pendant 1 an à — 14°.

Francis a montré qu'un fragment de rate mis à la glacière à —14° perd sa virulence en un mois.

La longévité du B. Tularensis est assez grande ; en surveillant de très près les colonies, on a pu le conserver au laboratoire pendant plus d'une année. Sa vitalité dans le milieu extérieur est certaine. Dans les fèces de punaise il reste virulent 26 jours.

Pour assurer la vitalité du germe au laboratoire,

Francis pense qu'on pourrait combiner la conservation de fragments d'organes dans la glycérine, à la glacière, avec des passages annuels ou semi-annuels sur l'animal.

b) *Réactions bio-chimiques.* — Le B. Tularensis fait fermenter le glucose, le lévulose, le maltose, la mannite, la glycérine, avec formation d'acides, mais sans dégagement de gaz.

c) *Agglutination.* — Le sérum des malades atteints de Tularémie agglutine de façon spécifique le B. Tularensis. Mac-Coy et Chapin le démontrèrent en 1912, sans en tirer pour cela de conclusions pratiques. Ce fut Francis qui montra la valeur de cette méthode pour le diagnostic rapide de l'affection.

Trois caractères principaux dominent la sérologie de la Tularémie :

1° la remarquable persistance des agglutinines dans le sang des malades longtemps après guérison;

2° l'existence de coagglutinines pour le groupe des Brucella.

3° le phénomène de zone.

I. — PERSISTANCE DES AGGLUTININES.

Les agglutinines spécifiques font complètement défaut pendant le premier septennaire de la maladie (il est pourtant d'usage courant de faire les prélèvements pour séro-diagnostic durant cette période). Elles n'apparaissent dans le sang qu'au cours de la

deuxième semaine. Leur taux s'élève brusquement la troisième semaine pour atteindre son maximum ($1/1280$ à $1/2560$) entre la quatrième et la septième. A partir de la huitième, leur taux commence à décliner graduellement jusqu'à la fin de la première année (environ $1/160^{\circ}$). Mais il ne semble jamais descendre au-dessous de $1/160^{\circ}$ ou $1/80^{\circ}$ ou encore $1/40^{\circ}$.

Les agglutinines persistent de façon remarquable dans le sang des malades, le séro-diagnostic reste très longtemps positif. En 1925, Francis a vérifié leur présence dans le sang d'un des malades vus par Martin en 1907, soit 18 ans après l'infection originale. Autre cas encore plus démonstratif apporté par le même auteur, le séro-diagnostic était encore positif à $1/160^{\circ}$ en 1928 chez Halbert T. Johnston qui avait contracté la Tularémie en 1904. Les maladies dans lesquelles le sérum conserve ses propriétés agglutinantes pendant 24 ans ne sont certainement pas nombreuses à l'heure actuelle, et la Tularémie est probablement même la seule.

Simpson, grâce à l'agglutination a pu également prouver l'existence de cas non diagnostiqués qui se sont produits entre 1908 et 1928 dans la région de Dayton (Ohio). Il a apporté lui aussi quelques beaux exemples de cette persistance des agglutinines : le sérum de 3 de ses anciens malades agglutinait encore le B. Tularense à $1/80$ après 15 ans et 3 mois, à $1/320$ après 14 ans et 4 mois et enfin à $1/320$ après 11 ans et 3 mois.

On s'est demandé si l'exposition journalière à la contagion ne serait pas la cause de cette persistance

des agglutinines, mais on ne peut accepter que difficilement cette hypothèse car on l'a retrouvée chez des employés de laboratoire qui s'étaient abstenus de tout contact infectant possible depuis leur atteinte primitive. Dans aucun des cas connus de longue persistance des agglutinines, on n'a pu relever l'existence d'affections ressemblant; même de très loin, à la Tularémie dans les années qui ont suivi la première atteinte ; bien qu'ils n'aient pas cessé d'exercer leur métier. Des employés du marché de Dayton déclaraient s'être abstenus depuis de toucher des lapins, mais le taux des agglutinines dans leur sérum était sensiblement le même que chez les ouvriers qui avaient continué leurs occupations comme par le passé. Chez un bactériologiste qui n'avait jamais interrompu ses travaux, on n'a pu déceler aucune modification du titre des agglutinines.

Aussi les auteurs sont-ils d'accord pour affirmer qu'une première atteinte de Tularémie confère une immunité solide et durable, que les agglutinines ne disparaissent jamais complètement et que les contacts ultérieurs infectants ne peuvent avoir pour résultats de modifier, de quelque façon que ce soit, le taux de ces agglutinines.

II. — COAGGLUTININES.

Le sérum de sujets sains ou atteints d'autres maladies ne présente aucune action agglutinante sur le B. Tularense. Toutefois, le sérum des tularémiques

s'est montré, dans quelques cas, capable d'agglutiner les *Brucella Melitensis* et *Abortus*. Le taux d'agglutination a toujours été dans ce cas beaucoup plus faible que celui du *B. Tularensis*. Par contre, le sérum des malades atteints de fièvre ondulante n'agglutine pas le *B. Tularensis* (Burnet).

Les bacilles typhiques et paralytiques A et B, le bacille de Yersin, les bacilles dysentériques, le pneumocoque, le méningocoque et le *Proteus* X19 ne donnent jamais lieu à des coagglutinations. Il s'agit en somme d'une agglutination secondaire par des sérums expérimentaux de titre élevé, une agglutination secondaire à titre notable par des « sérums de malades » est extrêmement rare — D'autre part le *Brucella Melitensis* se laisse agglutiner par des sérums d'autres maladies, ce qui serait dû d'après Nègre et Raynaud à des « *agglutinines non spécifiques* » qu'ils opposent aux « *agglutinines spécifiques* » contenues dans les seuls sérums antimelitensis. Il est possible que ce soit une action de ce genre qui intervienne dans la coagglutination des *Brucella Melitensis* et *Abortus* et du *B. Tularensis*. Enfin, comme ces trois bacilles peuvent coexister dans une même région, on peut se trouver en présence de malades ayant subi l'empreinte de l'une et l'autre affection (Francis et A. Evans).

L'épreuve de l'absorption des agglutinines permet d'établir, de façon nette, d'une part, la distinction entre *B. Tularensis* et *Brucella Melitensis* et *Abortus*, et, d'autre part, sauf exception, entre *B. Melitensis* et *B. Abortus*.

III. — PHENOMENE DE ZONE.

Spencer a étudié ce « *phénomène de zone* » sur 2.000 sérums reçus de novembre 1928 à mai 1930, à l'Institut National d'hygiène, à Washington D. C. pour diagnostic de fièvre ondulante ou de Tularémie.

Sur ces 2.000 sérums, 329 agglutinaient le B. Tularense ; parmi ceux-ci, 65, soit 19,7 %, présentaient une zone d'inhibition nette dans un ou plusieurs tubes ; 179 agglutinaient le Brucella Abortus et 54, soit 30,1 % présentaient une zone d'inhibition.

Dans les 54 sérums antiabortus, 4 présentaient une zone moyenne d'inhibition alors qu'on ne la retrouvait dans aucun des 65 sérums antitularense.

De plus, dans les sérums anti A., la « prézone » était habituellement plus marquée que dans les sérums anti T. Pour citer un exemple dans un des sérums anti A. il y avait une prézone allant jusqu'à et y compris 1/160, 6 allaient jusqu'à 1/80, 19 jusqu'à 1/40 et 41 jusqu'à 1/20. Par contre, dans les sérums anti T, les prézones ne dépassaient pas 1/160 ou 1/80 ; on en comptait 7 seulement jusqu'à 1/40 et 16 jusqu'à 1/20.

L'auteur ne s'explique pas pourquoi les sérums anti A. donnent des zones d'inhibition plus nombreuses et plus étendues que les sérums anti T. Il estime que ces résultats permettent de penser qu'il existe une différence qualitative dans le comportement des agglutinines en présence des divers antigènes.

d) Produits toxiques :

Le *B. Tularensis* ne sécrète pas de toxine suffisamment virulente pour permettre la préparation d'un sérum immunisant (Roubakine). Le filtrat de culture n'est pas toxique pour le cobaye.

4° Action pathogène

A. — CHEZ L'HOMME.

a) *naturelle*. — C'est l'agent de la Tularémie humaine sous toutes ses formes, on le retrouve également dans certaines complications (réactions méningées et péritonéales).

b) *expérimentale*. — On ne connaît actuellement que le cas de Mme Ohara.

B. — CHEZ L'ANIMAL.

a) *naturelle*. — La maladie naturelle provoque, chez les rongeurs, la formation de bubons au niveau de l'aîne, du bassin, de l'épaule ou du cou. La rate, hypertrophiée, présente de nombreux nodules blanchâtres, purulents, dont la taille varie de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un grain de mil. Le foie pré-

sente les mêmes lésions, les poumons sont moins fréquemment atteints et le nombre des foyers y est toujours peu considérable (Verge).

Chez le mouton, la Tularémie affecte d'ordinaire une allure lente. La démarche hésitante et le port de la tête en l'air en sont les premiers signes objectifs. Les animaux demeurent en arrière du troupeau mais ne présentent pas, toutefois, l'incoordination des mouvements caractéristiques de la paralysie des tiques. A la période d'état correspondent une fièvre élevée, un pouls accéléré, une respiration dyspnéique, une toux persistante, et une diarrhée abondante, séreuse et parfois hémorragique. A la période terminale, les animaux se couchent et meurent dans le coma, en quelques heures ou quelques jours.

L'autopsie révèle une inflammation et une hypertrophie des ganglions lymphatiques des parties antérieures du corps sur lesquelles se fixent le plus souvent les tiques vectrices du virus (Verge);

b) expérimentale. — Le lapin domestique et le cobaye sont extrêmement réceptifs, toutefois on ne trouverait pas de lésions ganglionnaires chez le lapin (Nègre).

Le matériel inoculé peut être du pus provenant de l'ulcère initial, d'un abcès ganglionnaire ou un fragment de ganglion prélevé par biopsie. On peut aussi avoir à authentifier la maladie à laquelle a succombé un lapin et à inoculer sa rate et son foie. Beaucoup plus rarement il s'agira de tissus prélevés à l'autopsie d'un homme mort de Tularémie. L'inocula-

tion de sang humain est moins constamment positive.

Toutes les voies d'inoculation peuvent être employées : la voie d'élection est la voie sous-cutanée. On inocule, sous la peau de l'abdomen ou de la cuisse d'un cobaye ou d'un lapin, le produit suspect après l'avoir broyé avec du sérum physiologique. Les voies intrapéritonéale, intraveineuse, peuvent également être employées. Chevallier et Bernard ont reproduit ces expériences et obtenu des Tularémies généralisées, en inoculant dans les tissus les plus divers, y compris les méninges cérébrales. Il suffit même, pour déterminer la maladie, de frotter le dos du cobaye, préalablement rasé, avec une culture de *B. Tularense*.

La Tularémie est, sauf exceptions très rares, toujours mortelle pour l'animal ; elle est indéfiniment transmissible en série.

L'animal se roule en boule, ses poils se hérissent. Il perd sa démarche sautillante et se traîne péniblement ; aussi, à ce moment, le capture-t-on sans difficultés (Sacquépée et Fricker).

L'animal inoculé meurt en 5 à 7 jours. A l'autopsie, les lésions macroscopiques sont assez caractéristiques. Les ganglions sont hypertrophiés, caséeux, le foie et surtout la rate, sont parsemés en surface comme en profondeur, de foyers de nécrose blanchâtres qui n'ont pas de caractère histologique spécifique. Mais les divers organes et le sang contiennent des *B. Tularense* visibles sur les frottis, cultivables et réinoculables.

Quelquefois, lorsque les lésions organiques ne sont pas apparentes sur le premier animal inoculé, c'est

au deuxième passage qu'on voit les modifications, visibles à l'œil nu, de la rate et du foie.

Ces lésions sont caractéristiques, à condition toutefois, que l'élevage ne soit pas infecté, ce qui est fréquent, par la pseudo-tuberculose des rongeurs. Reimann et Rose ont insisté sur la similitude de ces lésions avec celles de la Tularémie. Les lésions expérimentales seraient les mêmes macroscopiquement et microscopiquement. Ces deux affections seraient très voisines.

5° Habitat chez l'homme

La Tularémie humaine est une bactériémie précoce, l'hémoculture devient positive à partir du 3^e jour et le reste jusqu'au 12^e environ; à partir de ce moment le bacille disparaît de la circulation. Francis, Simpson.

Le foie et la rate, comme chez l'animal, renferment le bacille.

Le *B. Tularensis* se trouve également dans les tissus humains tularémiques, mais sa mise en évidence, extrêmement difficile, explique les insuccès des expérimentateurs. Quelques auteurs pourtant y sont arrivés, mais la technique reste trop délicate pour la pratique courante.

2. Diagnostic Bactériologique

Le diagnostic bactériologique de la Tularémie est indispensable à l'heure actuelle, car, dans la plupart des cas, la clinique ne peut suffire à elle seule à poser un diagnostic certain, sauf en cas d'épidémie ou à moins de compétences particulières.

A. — CHEZ L'HOMME.

1° *Examen direct.* — Il n'a aucune valeur pratique.

2° *Hémoculture.* — Le bacille passe dans la circulation vers le 3° jour, fait vérifié par l'hémoculture positive (Francis) ; au-delà du 12° jour, le bacille n'est plus décelable dans le sang (Francis et Simpson).

3° *Isolement direct à partir de produits pathologiques humains.* — Cette méthode est trop difficile à réaliser dans la pratique, les succès sont d'ailleurs peu nombreux. Shaw et Hunnicut réussirent deux fois à isoler le B. Tularensis des parois d'un abcès axillaire par ensemencement direct sur un milieu analogue au milieu de Francis, à la cystine. Simpson a également une fois obtenu les mêmes résultats.

4° *Inoculation à l'animal.* — C'est un des procédés de choix. On inocule le produit pathologique suspect, par voie sous-cutanée, à un lapin ou mieux à un cobaye. Si, à l'autopsie, l'animal présente des lé-

sions caractéristiques, on fera un ensemencement, sur un des milieux décrits plus haut, de sang du cœur ou de tout autre matériel pathologique (ganglion, rate ou foie). Si pourtant, on soupçonne la Tularémie et que les lésions ne soient pas nettes, il faudra, à partir du premier animal inoculé, en inoculer un second ; les lésions seront alors caractéristiques et permettront l'isolement du germe.

Cette méthode extrêmement précise a, contre elle, l'inconvénient de sa longueur.

5° *Sérodiagnostic*. — Cet inconvénient disparaît avec le sérodiagnostic qui, tout aussi précis est très rapide. Quelques minutes suffisent pour établir le diagnostic avec la technique de Daniels. Toutefois, la technique habituelle, telle qu'elle est suivie à l'Institut National d'Hygiène, à Washington, comporte, avant lecture, la mise en étuve pendant 2 heures à 37° et un séjour de 12 heures à la glacière ensuite.

La modification apportée par Daniels dans la pratique de l'agglutination, consiste à secouer vigoureusement les tubes pendant 2 minutes, puis plus doucement pendant une minute. L'auteur affirme que cette méthode permet la lecture précise au bout de 3 minutes.

Pour pratiquer un sérodiagnostic classique, il suffit de prélever 5 cc. de sang du malade pendant la deuxième semaine de la maladie, ceci est capital et trop souvent oublié : les agglutinines spécifiques n'apparaissant dans le sang qu'au cours de cette deuxième semaine.

Les bacilles destinés à l'agglutination seront cultivés sur gélose glucosée cystine mais sans addition de sang au milieu. On en fera une émulsion en eau physiologique contenant de 0,2 à 0,3 % de formol.

Pour l'identification du germe on préparera le sérum expérimental antitulareuse par injection au lapin d'antigène formolé : 2 injections intra-veineuses à 5 jours d'intervalle.

Si on ne peut faire le sérodiagnostic sur place, on pourra envoyer au laboratoire le sérum du malade additionné d'une égale quantité de glycérine pure neutre. En aucun cas on ne devra ajouter d'antiseptiques. A l'exemple de la Suède et des Etats-Unis qui ont adopté cette méthode, on devrait éprouver tous les sérums envoyés pour diagnostic de Tularémie ou de Fièvre ondulante à l'agglutination aussi bien du B. Tulareuse que des Brucella Militensis et Abortus. Ce procédé évite bien des erreurs de diagnostic.

Enfin le séro-diagnostic de la Tularémie ne sera considéré comme négatif que lorsqu'une dernière réaction faite le 14^e jour n'aura donné aucun résultat.

6° Semerano et Freï ont décrit une réaction cutanée caractéristique à l'antigène tularémique qui permet la différenciation de la Tularémie du chancre mou et de la Maladie de Favre et Nicolas. Cette réaction cutanée est analogue par son processus à celle que l'on observe dans la maladie de Favre et Nicolas. Cette technique est trop récente pour être appréciée à sa juste valeur.

Dans le diagnostic bactériologique de l'affection chez l'homme, séro-diagnostic et inoculation à l'animal restent les procédés de choix.

B. — CHEZ L'ANIMAL.

La question a été longuement étudiée par Zarkhi, à propos du diagnostic de la Tularémie chez les rats d'eau en U. R. S. S. Zarkhi en conclut, d'après le nombre des résultats positifs, que les méthodes se répartissent, par ordre de valeur décroissante, comme suit :

- 1° Méthode expérimentale (inoculation au cobaye);
 - 2° Réaction de précipitation (technique d'Ascoli), suivie de bactérioscopie ;
 - 3° Méthode anatomo-pathologique ;
 - 4° Méthode des cultures.
-

CHAPITRE QUATRIÈME

Réservoirs de Virus

Dans l'étude des maladies contagieuses communes à l'homme et aux animaux, la notion des porteurs de germe est d'une importance capitale, car elle est à la base de toute prophylaxie.

La Tularémie est avant tout une maladie des rongeurs : les recherches sur l'incidence de l'affection ont démontré que parmi ceux-ci le lapin de garenne aux Etats-Unis, le rat d'eau en U. R. S. S. constituent les réservoirs de virus les plus dangereux pour l'homme. Mais à ces deux sources les plus fréquentes d'infection, il faut ajouter un insecte qui présente un intérêt épidémiologique considérable, du fait de son double rôle de vecteur et de réservoir de virus et de son abondance dans la nature : la tique des bois qui est à l'origine de nombreux cas et que Francis considère comme le « *véritable hôte biologique de l'infection* ». Il a également démontré la longue per-

sistance du B. Tularensis chez la punaise, qui représente une source possible de contagion non négligeable.

a) Lapins de Garenne.

Wherry et Lamb ont été les premiers à reconnaître dès 1914 l'importance du rôle que jouaient les lapins sauvages dans la propagation de l'affection aux Etats-Unis. Toutes les espèces de lapins, le lapin « *cottontail* » (*Sylvilagus*) à l'est du Mississipi, le lapin « *jack* » (*Lepus townsendi campanius*) et le lapin « *snowshoe* » (*Lepus bairdi*) à l'ouest du Mississipi, sont extrêmement réceptifs à la Tularémie qui les tue en une semaine environ.

De lapin à lapin, sa transmission est essentiellement indirecte. Elle se fait par l'intermédiaire de deux insectes piqueurs, parasites du lapin, la tique du lapin (*Hœmaphysalis leporis palustris* Packard), et le pou du lapin (*Hœmodipsus ventricosus* Denny). Ces deux insectes ne piquent jamais l'homme. Leur rôle dans la propagation de la Tularémie chez le lapin a été démontré par Francis et Lake en 1921.

La contamination directe est certainement rare ; mais elle ne paraît pas, à priori, impossible ; les animaux sains pouvant contracter la maladie en se polluant du sang de leurs congénères morts.

La Tularémie sévit chez eux à l'état endémique, entrecoupé de paroxysme épizootiques. Francis en Amérique, Ohara au Japon ont retrouvé dans les ré-

eits populaires le souvenir de ces épizooties au cours desquelles ont trouvé dans les bois et dans les labours de nombreux lapins malades, incapables de fuir, ou morts. Simpson signale qu'il existe chez les chasseurs américains une vieille croyance qui défend de toucher un lapin mort. Cette notion se retrouve sur les marchés de l'Est des Etats-Unis, où l'on connaissait depuis une trentaine d'années la « *fièvre du lapin* ».

Thjotta, qui a étudié la Tularémie en Norvège, se demande si ces paroxysmes épizootiques ne seraient pas en rapport avec les migrations d'autres rongeurs, tels le « *lemming* » (*Myodes lemmus*), dont les grands déplacements coïncideraient avec les périodes de grande mortalité chez les lapins sauvages. En effet, les lemmings, certaines années, descendent en masse innombrable des hautes montagnes, vers les vallées, laissant derrière eux de nombreux cadavres dans les ruisseaux et les cours d'eau, ainsi que des excréments. Cette pollution des eaux potables causerait chez l'homme la maladie dite « *fièvre du lemming* », qui se manifeste sous forme d'un syndrome gastro-intestinal rappelant le botulisme ; mais elle revêt également une autre forme caractérisée par une angine, par une hypertrophie des ganglions du cou et de la nuque, par le gonflement de la parotide et de la glande sous-maxillaire, et suivie d'une longue convalescence. Ce tableau clinique présente bien des analogies avec la Tularémie, et tout porte à croire, jusqu'à preuve du contraire, que ces deux affections ont une même étiologie (Wefring).

Le lapin « *jack* », que l'on trouve presque exclusivement dans l'ouest des Etats-Unis, y est considéré comme un véritable fléau ; aussi, sa destruction est-elle permise en toute saison. Les habitants du pays font commerce de sa fourrure et utilisent sa chair pour la nourriture des animaux, ainsi que pour leur consommation personnelle. Dans certaines régions, il constitue une telle menace, que des primes sont allouées pour sa destruction. Il est à remarquer que c'est précisément dans l'Ouest que l'on observe le plus grand nombre de cas de Tularémie.

Il est un fait intéressant à noter : le lapin domestique, élevé en clapier, bien que très réceptif à l'infection expérimentale, ne semble pas la contracter spontanément. Il semble toutefois ne devoir cette « *immunité apparente* » qu'à la vie enfermée qu'il mène, qui le met à l'abri des contacts avec les porteurs d'insectes vecteurs.

Venant à l'appui de cette hypothèse, Belote a publié, en 1931, un cas de Tularémie ayant pour origine le lapin domestique. Il est donc probable que des études plus approfondies permettront de la mettre en évidence chez le lapin de clapier, plus fréquemment qu'on le l'admet communément.

b) Rat d'eau.

Le rat d'eau (*Arvicola, amphibius*) s'est révélé la source essentielle de la Tularémie en U. R. S. S. Ces rats, bons nageurs et habiles grimpeurs, habitent les

berges des rivières. Lors des crues printanières, ils cherchent abri sur les endroits élevés où ils se concentrent parfois en grand nombre, ils se sauvent aussi sur les buissons. C'est le moment propice pour leur faire la chasse, qui se pratique, soit au bâton, soit au « *harpon* », soit au fusil.

Le début des épidémies importantes de Tularémie en U. R. S. S. coïncida avec le développement que prit la chasse au rat d'eau, lorsque les populations riveraines furent instruites du bénéfice qu'elles pouvaient retirer, en raison de la valeur de sa fourrure, de la vente des peaux achetées par le gouvernement pour l'exportation.

L'histoire des épidémies montre que leurs éclosions survenaient dès le début de la chasse au rat d'eau et qu'elles s'éteignaient avec la disparition de ce dernier, et d'autre part que seules les personnes ayant été en contact avec les rats d'eau contractaient l'affection. Cette dernière constatation est avancée par tous les auteurs qui ont décrit des épidémies de cette nature.

L'examen des rats (épidémie de la province d'Oural, 1928) permit de constater que beaucoup d'entre eux présentaient des bubons, des fistules ou des ulcérations. On a fait cette même constatation dans plusieurs épidémies, et certains auteurs ont pu isoler à partir de ces lésions un microorganisme ayant des caractères communs avec le B. Tularensis. Lors de son retour à Saratoff, la mission d'étude de l'épidémie de l'Oural observa chez des rats d'eau trouvés morts aux environs de cette ville, les mêmes lésions

anatomo-pathologiques que chez ceux de l'Oural. De plus, parmi les rats d'eau qui furent capturés pour servir à l'étude des cultures obtenues à Oural'sk, un certain nombre étaient porteurs de ganglions inguinaux. Les examens bactériologiques démontrèrent, chez 35 % environ des animaux capturés, la présence d'un bacille du type Tularense.

Il est à remarquer que dans cette région de Saratoff, où l'on ne pratique pas la chasse au rat d'eau, on n'a jamais enregistré cette affection.

La preuve bactériologique de l'identité de cette maladie avec la Tularémie fut faite en 1929, quand Mac-Coy eut identifié les cultures obtenues par Zarkhi en 1928, lors de l'épidémie d'Obdorsk, avec les cultures américaines.

Ces données montrent que la maladie est très répandue chez les rats d'eau, et que même dans les régions actuellement indemnes, l'éclosion d'une épidémie reste toujours possible.

c) Tique des bois.

Au cours de leurs recherches dans le Montana sur la fièvre des Montagnes Rocheuses, Parker et Spencer, de l'U. S. P. H. S., constatèrent que des cobayes inoculés avec des tiques des bois (*Dermacentor andersoni* stiles) mouraient en 4 ou 5 jours, avec des lésions typiques de Tularémie. En 1923, ils isolèrent le *B. Tularense* chez des cobayes inoculés avec des tiques, prouvant ainsi l'existence de l'infection tula-

rémique chez les tiques du Montana. Ils réussirent également à transmettre, par l'intermédiaire de cet insecte, la Tularémie de rongeur à rongeur. Ils apportèrent en 1925 la preuve de la transmission héréditaire de l'infection chez ces insectes, qui constituent ainsi non seulement un vecteur, mais également un réservoir de virus permanent. Au mois de novembre 1927, Francis, étudiant l'évolution du B. Tularense chez elles, démontra que la tique des bois est le véritable hôte biologique de l'infection. En effet, elle héberge le B. Tularense non seulement dans ses feces, mais encore dans les cellules épithéliales de son tube digestif, dans ses tubes de Malpighi et dans le liquide de sa cavité générale.

Deux tiques d'espèce voisine : *Dermacentor occidentalis* Newmann et *Dermacentor variabilis* sont également capables de transmettre la Tularémie; toutefois, le manque de recherches ne permet pas de savoir si elles constituent également un réservoir de virus ou si elles se bornent au rôle de vecteurs de l'affection.

La statistique de Francis n'indique qu'environ 80 cas relevant de cette origine ; bien que d'importance moindre comme source d'infection que le lapin sauvage ou le rat d'eau, la tique des bois n'en présente pas moins un intérêt épidémiologique certain, du fait de son double rôle de vecteur et de réservoir de virus, de la transmission héréditaire de l'infection chez elle et de son abondance dans la nature.

d) Punaise.

On ne cite actuellement aucun cas de Tularémie dus aux piqûres de punaise (*Cimex lectularius*.) Cet insecte est pourtant susceptible de devenir un dangereux vecteur, comme le prouvent les expériences de Francis. Cet auteur a réussi à contaminer des souris et des cobayes :

1° en les faisant piquer par des punaises qui s'étaient infectées 71 jours avant ;

2° en leur faisant ingérer des punaises infectées 165 jours avant ;

3° par injection d'excréments frais de punaises infectées 167 jours avant.

4° par injection d'excréments recueillis 76 jours après l'infection initiale et conservés pendant 26 jours.

Ces chiffres suffisent pour indiquer l'importance de la source d'infection possible que peut constituer la punaise, si répandue dans certaines régions.

Ces quatre sources d'infection, actuelles ou possible, si elles sont les plus importantes, ne sont malheureusement pas les seules. Nombreuses sont les espèces animales réceptives et susceptibles, à l'occasion, de contaminer l'homme. Certains animaux même, paraissant à peu près réfractaires, seraient capables de se comporter en porteurs sains de germes. On conçoit aisément l'intérêt de cette observation.

1° *La Tularémie chez les autres rongeurs*

a) *Lièvres*. — Le lièvre, jusqu'à présent, ne semble pas souvent infecté. Tjhotta en Norvège, Kling en Suède ont signalé quelques cas relevant de cette origine. Kling a pu isoler le B. Tularense chez certains de ces animaux qui, bien que malades, ne présentaient pas de lésions visibles à l'autopsie.

En Italie, Bardelli et Ravaglia, après importation de lièvres de Hongrie dans une réserve de chasse de la province de Roviglio, ont constaté une mortalité anormale chez les lièvres. Ils purent isoler, dans la moelle osseuse de deux sujets, un germe dont les caractères morphologiques et pathogènes autorisent l'identification avec le B. Tularense.

En général, le lièvre, bien que de race très voisine, semble infecté dans une proportion nettement moindre que le lapin ; aussi est-il loin de présenter la même importance comme source d'infection.

b) *Ecureuil*. — Bien que la Tularémie ait été individualisée, sous le nom de « pseudo-peste des rongeurs », par Mac Coy, chez l'écureuil de terre (*Citellus beecheyi* Richardson), cet animal ne semble pas constituer un véritable danger. Il est souvent atteint, mais l'extension géographique limitée de sa race restreint son importance épidémiologique. Mac Coy, lors de ses premières recherches, vérifia également la sensibilité de l'écureuil du désert (*Ammospermophi-*

lus leucurus), petit rongeur du sud de la Californie.

On n'a pas retrouvé l'infection chez l'écureuil commun. En 1931, Kirkwood a publié un cas de Tularémie attribué à l'écureuil roux (Fox squirrel).

c). *Rats sauvages*. — Mac Coy avait déjà signalé leur réceptivité en 1911. Dieter et Rhodes en 1925, au cours de recherches sur la peste chez le rat après l'épidémie de 1924 à Los Angeles (Californie), isolèrent le B. Tularense chez des cobayes inoculés à partir de 3 rats sauvages capturés à Los Angeles.

d) *Souris sauvages*. — En 1927, Piper et Garlough, étudiant l'abondance des écureuils dans le Comté de Contra Costa (Californie), en vue de leur destruction éventuelle, observèrent que la région était infestée de rats et de souris des champs (*Microtus californicus* *œstuarinus*). Ces dernières paraissaient décimées par une épizootie ; on en trouvait en grand nombre, mortes ou mourantes. Deux de ces souris se révélèrent infectées par le B. Tularense ; mais il semble que ce soit actuellement la seule observation d'infection naturelle chez ces animaux que l'on connaisse.

e) *Rat musqué*. — Green, Wade et Dewey avaient signalé en 1929 la réceptivité du rat musqué (*Onychomys leucogaster*) à l'infection expérimentale. La même année, Schwartz publia deux cas de Tularémie ulcéro-ganglionnaire qu'il avait observés dans le Montana, chez deux Japonais qui avaient écorché ensemble un rat musqué.

f) *Opossum*. — La même année, Mease publia un cas de Tularémie en Floride, chez un fermier qui s'était blessé en dépouillant des opossums (*Didelphis virginiana*). Il avait remarqué que ces animaux présentaient des « *bosses sur le ventre* ». Fait à noter, l'incubation fut remarquablement courte (14 heures).

g) *Marmotte*. — Un premier cas fut signalé par Powell, de Gravette (Arkansas). Son malade s'était coupé en écorchant une marmotte (*Marmotta flaviventris*). Le second cas (Simpson) est celui d'un fermier qui, en dépeçant une marmotte prise par son fils, ouvrit par mégarde la vésicule biliaire et reçut une gouttelette de bile dans l'œil. Il présenta une forme oculo-ganglionnaire typique.

h) *Hamster* (*Cricetus frumentarius*). — Zarkhi, au cours de l'épidémie d'Obdorsk (1929), l'a trouvée chez un hamster trouvé mort sur les bords de la rivière Isset. L'animal présentait une hypertrophie des ganglions inguinaux et du foie, parsemé à sa surface de petites taches gris-jaunâtres. A l'examen microscopique, de frottis des ganglions, du foie et de la rate, on trouva une quantité énorme de petits microbes du type Tularensis, surtout intracellulaires, dans le foie. On ensemença des fragments de rate et du liquide placentaire — car il s'agissait d'une femelle pleine — sur le milieu de Mac-Coy et Chapin. Au bout de quatre jours, on obtint une culture pure de *B. Tularensis*. Ce microbe était fortement agglutiné par le sérum spécifique. Un cobaye inoculé avec la rate mourut le 10^e jour avec lésions typiques de Tularé-

mie expérimentale. Zarkhi souligne la signification épidémiologique de la Tularémie chez le hamster. En effet, les habitants du pays lui font une chasse active, en raison des dégâts qu'il cause dans les cultures et de la valeur de sa fourrure qui est très recherchée. La contamination du chasseur est donc toujours possible, et il se peut que de nombreux cas soient passés inaperçus.

i) *Cobayes. — Rat et souris blancs.* — Ils sont très sensibles à l'infection expérimentale (Mac Coy). Il se produit parfois chez eux de véritables épizooties de laboratoire. Le cobaye, en particulier, est l'animal de choix pour le diagnostic bactériologique de la Tularémie.

2° *La Tularémie chez le mouton*

Au printemps de 1925, on constata une mortalité anormale chez les moutons, dans le Montana et l'Idaho ; on l'attribua à la « *paralysie des tiques* ». C'est alors que Parker, Spencer et Francis découvrirent que la tique incriminée (*Dermacentor Andersoni*) était, en réalité, un vecteur de la Tularémie. C'était là une source d'infection possible pour les moutons qui en étaient infestés. Parker et Francis confirmèrent cette hypothèse en isolant le *B. Tularense* chez les cobayes inoculés, soit avec des tiques, soit avec du matériel provenant de moutons malades. Francis put également provoquer une Tularémie ty-

piqué, chez un mouton, qui mourut en 23 jours, en lui inoculant une culture de *B. Tularense*.

La découverte de ce germe chez le mouton pose un problème économique d'intérêt considérable : la transmission de la Tularémie à l'homme au cours de l'enlèvement des cadavres ou par contamination des mains au contact des tiques écrasées dans la laine, de leurs excréments ou des ulcérations laissées par leur piqure, ou encore par la viande débitée dans les abattoirs et chez les consommateurs.

3° La Tularémie chez les oiseaux

On a suggéré que la Tularémie pourrait être la cause des épizooties qui frappent certains oiseaux dans différentes régions des Etats-Unis. Ce fait présente un intérêt indiscutable, en raison du nouveau danger qui en résulte pour l'homme.

Le coq de bruyère (*Blue grouse*) du Montana est sensible à l'infection expérimentale (Parker et Spencer, 1925). Ces oiseaux sont fréquemment porteurs de la tique du lapin (*Hæmophysalis leporis palustris*), agent de transmission de la Tularémie de rongeur à rongeur, ce qui expliquerait la contagion.

Ayant remarqué pendant 4 ans, au Minnesota, une mortalité parallèle entre lapins sauvages et gélinottes, Green et Wade étudièrent leur susceptibilité à la Tularémie qui se révéla très grande. D'après eux, la perdrix serait également réceptive. Par contre, le

faisan semble jouir d'une immunité naturelle (Green, Wade, Kelly) : après inoculation, il présente une infection expérimentale atténuée, mais ne meurt pas.

Parker étudia l'infection tularémique chez la caille. Ayant appris l'histoire de deux personnes qui auraient contracté la Tularémie après avoir préparé des cailles, et sachant d'autre part que les cailles sont parasitées par les mêmes tiques que le lapin, il nourrit cinq cailles avec des grains trempés dans une émulsion de rate et de foie de cobayes infectés. Les cailles moururent en 6 ou 8 jours. Les cobayes inoculés avec une émulsion de leur cœur, de leur rate et de leur foie succombèrent rapidement à une tularémie typique.

La découverte par Green et Wade d'une caille naturellement infectée vint confirmer ces données. Tout récemment (1932), Parker, Philip et Davis ont publié de nouveaux cas ayant pour origine la caille.

Ces mêmes auteurs ont apporté la preuve que le B Tularensis était l'agent étiologique d'une épizootie qui sévissait, dans certains élevages américains, chez les *Centrocercus urophasianus*.

4° *Autres animaux réceptifs*

Le chat avait d'abord paru réfractaire à Mac Coy. Mac Coy, Chapin, Wherry ne purent provoquer chez lui d'infection expérimentale. Green, Wade, Hanson ont pu apporter la preuve que le chat était réceptif ;

toutefois, Francis le considère comme un animal de sensibilité moyenne. Sanchez a signalé que de jeunes chats mis au contact de lapins malades ont contracté l'affection.

On connaît quelques cas humains transmis par le chat par morsure ou par coup de griffe. Il semblerait parfois se comporter en porteur sain de germes. La question est d'importance et mérite d'être précisée.

Le coyote a été reconnu réceptif par Francis (1926) : la salive de cet animal s'est montrée virulente ; il y aurait donc passage du germe dans les glandes salivaires. Là encore de nouvelles recherches s'avèrent nécessaires.

Le gros bétail (bœufs, vaches, taureaux) semble également réceptif. Parker et Brooks, étudiant une affection à forme paralytique d'origine indéterminée dans un élevage californien, ont trouvé ces animaux porteurs de tiques qui infectaient le cobaye. Le sérum de deux taureaux agglutinait le *B. Tularensis* à un taux peu élevé ; mais, comme il agglutinait également à peu près au même titre le *Brucella Abortus*, les auteurs n'ont pu en tirer aucune conclusion.

Le singe semble réceptif, comme l'homme.

CHAPITRE CINQUIÈME

Modes de transmission à l'homme

La Tularémie ne semble pas contagieuse d'homme à homme, soit directement, soit par l'intermédiaire des insectes piqueurs. Médecins et infirmiers ne la contractent pas au chevet des malades. Cette contagion interhumaine est pourtant possible : on en connaît actuellement un cas rapporté par Harris :

Une mère, qui pensait l'adénopathie cervicale purée de son fils, se piqua avec une aiguille. Quelques jours plus tard, elle présenta une Tularémie typique avec adénopathie épitrochléo-axillaire.

Il semble toutefois s'agir d'un cas exceptionnel.

Quant à la contagion interhumaine par l'intermédiaire des insectes, il n'en existe pas d'exemples.

La Tularémie se transmet, soit directement par contact avec un animal infecté (mode le plus fréquent), soit indirectement par l'intermédiaire d'un insecte hématophage. Les statistiques américaines

(Francis, 1928) indiquent que sur 570 cas, 434 sont dus au contact direct d'animaux infectés contre 109 seulement à des piqûres d'insectes.

TRANSMISSION INDIRECTE

De nombreux insectes cuticoles peuvent recéler le *B. Tularensis* ; certains jouent à la fois le rôle de vecteur et de réservoir de virus. La Tularémie étant, son nom l'indique, une bactériémie, l'insecte, qui pique un animal malade, s'infecte fatalement.

L'insecte le plus anciennement incriminé est un Tabanidé : *Chrysops discalis*, que l'on trouve en abondance, durant l'été, sur les chevaux et sur le bétail, dans l'ouest des Etats-Unis, notamment en Utah. Il existe également en Suède, où Kling lui attribue quelques-uns des cas qui se sont récemment produits dans cette région. Ce taon pique les animaux et accidentellement l'homme au niveau des parties découvertes : face, cou, mains.

Son rôle comme agent de transmission est connu depuis longtemps dans les milieux populaires. C'est ainsi que dans l'Utah, où il est connu sous le nom de « *Deer-fly, mouche du daim* », il a donné son nom à la maladie dite « *Deer-fly fever, fièvre de la mouche du daim* ». Francis et Mayne, en 1921, en ont apporté la preuve expérimentale en provoquant, au laboratoire, par sa piqûre, la Tularémie chez l'animal.

Wayson, en 1914, avait signalé le rôle d'une mou-

che piqueuse (*Stomoxys calcitrans*), petite mouche grise répandue dans le monde entier, agent reconnu de transmission de la Tularémie en Suède.

Deux insectes sont particulièrement dangereux : la punaise (Francis, Lake, 1922) et la tique des bois (Parker, Spencer, Francis, 1924), qui sont à la fois vecteurs et réservoirs de virus. Le *B. Tularensis* ne semble pas présenter de diminution de virulence après un long séjour dans l'organisme de la punaise. En raison de son abondance dans le monde entier, on conçoit aisément le danger que représente cet insecte pour l'homme.

La tique est un parasite extrêmement répandu dans la nature et qui s'attaque à presque tous les animaux, car, « *à l'encontre des autres parasites, les Ixodes ou tiques ne sont pas strictement confinées à un hôte déterminé* » (Neumann).

Les travaux de Parker, Spencer et Francis ont montré la fréquence de l'infection tularémique chez la tique des bois (*Dermacentor Andersoni* Stiles) et, fait plus grave, qu'elle assure la conservation du germe pendant l'hiver. Par la transmission héréditaire l'infection, elle constitue un réservoir de virus permanent. Deux autres tiques d'espèces voisines : *Dermacentor variabilis* et *Dermacentor occidentalis* Newmann (Parker, Brooks, Marsh, 1929) sont également capables de transmettre l'infection. Green a étudié la fréquence de l'infection tularémique chez le *Dermacentor variabilis* au Minnesota, au cours de l'été 1930. Sur un espace de 20 kilomètres carrés, il les a trouvées infectées dans la proportion de 0,1 %.

Geiger et Meyer ont incriminé le moustique dans un cas ; mais ils ne peuvent apporter de preuve définitive.

La salive des insectes ne semble pas virulente. Francis, qui a étudié l'évolution du *B. Tularensis* chez la tique et chez la punaise, a retrouvé le germe dans les feces et dans les tissus. Son absence dans les glandes salivaires et sa présence constante dans les feces l'ont amené à conclure que l'infection ne se transmettait pas par la piqûre elle-même mais par la contamination secondaire de cette petite plaie par les excréments de l'insecte. On sait en effet que les insectes hématophages, dès qu'ils commencent à être gorgés de sang, vident leur tube digestif et déposent leurs excréments au voisinage immédiat du point piqué. Ce mode de transmission vérifié pour la peste (Simond) s'applique certainement aussi à la Tularémie.

En résumé, la plupart des insectes piqueurs s'attaquant à l'homme semblent susceptibles de lui transmettre l'affection, à condition, évidemment, de s'être infectés au préalable sur un animal atteint de Tularémie.

TRANSMISSION DIRECTE

Ce second mode de transmission, de beaucoup le plus fréquent, consiste dans le contact direct avec un rongeur infecté. La contagion paraît se faire, dans ce cas, avec une extrême facilité. Le personnel de laboratoire y est exposé de façon toute spéciale.

Les cadavres de rongeurs semblent virulents dans toutes leurs parties : sang, organes, sérosités, urines.

Green et Wade ont recherché la persistance du virus dans les tissus des animaux ayant succombé à la Tularémie. Ils ont utilisé pour leur expérimentation les cadavres d'un cobaye et de deux lapins conservés un certain temps à la glacière (6° C.) ou à la température du laboratoire. Ils prélevèrent, à intervalles réguliers, des fragments de foie, de rate et de muscles qui, après avoir été broyés et émulsionnés dans de l'eau physiologique, furent injectés à des cobayes par voie sous-cutanée.

Il résulte de leurs travaux que le foie et la rate conservés à 6° ne restent virulents que pendant huit jours. En revanche, les muscles le demeurent pendant 4 semaines et parfois même pendant 35 jours.

VOIE CUTANÉE.

La transmission de l'animal à l'homme peut s'effectuer à la faveur d'une petite plaie banale ou même en l'absence de toute solution de la continuité cutanée. Dans 17 cas de laboratoire cités par Francis, on ne put relever aucune érosion ayant pu donner passage au virus. Cela permettait déjà de supposer que le germe était capable de traverser une peau saine. Francis vérifia cette hypothèse chez l'animal. Il put provoquer, chez le cobaye, une Tularémie expérimentale typique, en déposant à la surface de la peau, préalablement rasée, une goutte d'une émulsion de

rate infectée. Ohara, grâce au généreux dévouement de sa femme, prouva qu'il en était de même chez l'homme. Il frotta le dos de la main gauche de sa femme avec du sang et de la sérosité provenant d'un lapin infecté ; vingt minutes après il savonna la région. Deux jours après, les premiers symptômes se montraient, et Mme Ohara présenta une Tularémie typique avec suppuration des ganglions axillaires. C'était la preuve certaine de la possibilité du passage du germe à travers la peau saine.

Certains auteurs expliquent cette pénétration transcutanée par la teneur élevée de la peau en cystine qui, en milieux de culture, influe favorablement sur le développement du *B. Tularensis*.

La transmission par morsures d'animaux, bien que rare, existe également. Francis, en 1928, en rapportait 4 cas dus à des morsures de coyote, d'écureuil, de porc et de chat. Or, parmi ces animaux, le porc semble jusqu'ici réfractaire à l'infection tularémique, et le chat paraît réceptif, mais de façon inconstante. Cette transmission par morsure pose de nouveaux problèmes : l'existence de porteurs sains d'une part, et, d'autre part, le mode de contamination de l'animal. Doit-on admettre que le *B. Tularensis* passe dans les glandes salivaires par voie sanguine, ou s'agit-il d'une infection directe de ces mêmes glandes, contractée par l'animal en dévorant des cadavres infectés ? La question n'est pas encore élucidée, mais, de toute façon, Francis a vérifié la virulence de la salive du coyote.

VOIE MUQUEUSE.

Les muqueuses humaines se laissent facilement traverser par le *B. Tularensis*. La fréquence de la forme oculo-ganglionnaire, la plus souvent observée après la forme ulcéro-ganglionnaire, en est une preuve. Sa pathogénie est facile à reconstituer. Le sujet vient de toucher du matériel infectant (animal infecté - mouche ou tique écrasée dans les doigts) et porte ensuite la main à ses yeux, geste fréquent et machinal ; le transfert du germe sur la muqueuse est réalisé. La projection d'une gouttelette de bile dans l'œil a causé une Tularémie oculo-ganglionnaire typique (Simpson).

Le germe peut également emprunter la voie buccale pour pénétrer dans l'organisme. Freeser, Lake et Francis ont eu l'occasion, en 1926, d'observer 4 cas de Tularémie, dont 3 mortels, dans une famille de huit personnes qui avaient consommé des lapins pris par leurs chiens. Seuls le père et la mère avaient manipulé ces lapins. Le père et trois de ses enfants tombèrent malades, présentant une fièvre élevée, des ganglions parotidiens et sous-maxillaires tuméfiés ainsi qu'une conjonctivite. Le mucus naso-pharyngé du survivant, inoculé à un cobaye, le tua avec lésions typiques de Tularémie. Postérieurement, l'agglutination vint confirmer ce diagnostic.

Les auteurs apprêtèrent un lapin de la même façon et constatèrent que des morceaux en apparence bien cuits gardaient, au contact des os, des frag-

ments de muscles encore saignants qui infectèrent les animaux d'expérience.

Crawford vient de signaler, au cours de ces derniers mois (le 29 octobre 1932), de nouveaux cas d'origine buccale. Ses malades, après avoir consommé des lapins, présentèrent des adénopathies sous-maxillaires. L'un d'eux, un enfant de 10 ans, succomba des suites d'un abcès périamygdalien.

Ces faits sont particulièrement intéressants à noter ; on sait en effet que le B. Tularensis est tué par une température de 56° en 10 minutes, et on croyait jusqu'ici que la cuisson rendait inoffensive la chair des animaux infectés. Cette notion conserve toute sa valeur, mais montre la nécessité d'une cuisson absolument complète et prolongée.

VOIE RESPIRATOIRE.

On ne peut actuellement l'incriminer avec certitude. Ledingham et Fraser, à propos des cas de laboratoire de Londres en 1922, ont discuté le mode de pénétration du virus. Ils citent l'observation d'un de leurs malades qui faisait remonter sa contamination au seul contact qu'il avait eu avec un animal infecté. Il se rappelait nettement qu'au cours de l'intervention, le cobaye, anesthésié, avait toussé. Neuf jours plus tard, la maladie débutait. Ces auteurs sont d'avis que les « gouttelettes de Flügge » pourraient expliquer bien des cas.

On relève dans la littérature quelques cas d'infec-

tion pulmonaire à *B. Tularensis*. On peut se demander s'il s'agit là d'une infection primaire d'origine respiratoire ou d'une localisation secondaire, d'un bacille ayant emprunté la voie sanguine ou la voie lymphatique.

Enfin, on retrouve dans la littérature quelques cas curieux par leur origine :

Un pêcheur tue un lapin et l'utilise comme appât. Il attrape ainsi un poisson qu'il vend. Trois jours plus tard une Tularémie typique se déclarait chez lui et chez l'acheteur du poisson (Masse).

Celui de cet automobiliste qui dut changer un pneu auquel adhéraient encore du poil et du sang d'un lapin qu'il avait écrasé, et qui contracta la Tularémie (Minehart).

CHAPITRE SIXIÈME

La Tularémie professionnelle

Endémies, épidémies

Peut-on craindre la Tularémie en France ?

Nécessité de la rechercher

I. La Tularémie professionnelle

La Tularémie peut être considérée comme une véritable maladie professionnelle. En effet, la plupart des cas enregistrés ont eu lieu soit chez des chasseurs, soit chez le personnel des laboratoires. Ce sont les deux professions qui paient le plus lourd tribut à la maladie, mais ce ne sont pas les seules. Viennent en second lieu : les paysans, que leur séjour dans les champs durant les mois d'été expose à la piqure des mouches ; les éleveurs qui ont de fréquents contacts

avec des animaux porteurs de tiques ; Malcolm Pfunder cite le cas d'un fermier qui, enlevant des tiques à son cheval, se frotta les yeux et contracta une Tularémie oculo-ganglionnaire grave ; les marchands de gibier qui manipulent constamment des animaux souvent infectés ; enfin les ménagères et les cuisiniers qui les achètent et les apprêtent.

En Amérique, la plupart des malades ont contracté l'affection en chassant le lapin sauvage « *jack* » ; en U. R. S. S., c'est au contact des rats d'eau qu'ils chassaient pour leurs fourrures, qu'ils se sont tous infectés.

Après les chasseurs, la catégorie sociale la plus exposée à l'infection tularémique est représentée par les travailleurs de laboratoire. Simpson a attiré l'attention sur la haute morbidité tularémique qui se produit chez les bactériologistes qui étudient cette maladie : 28,5 % des cas enregistrés par Francis relèvent de cette origine. Au cours des épidémies russes le personnel des missions d'étude a été souvent atteint.

Non seulement la maladie est fréquente chez eux mais c'est chez eux qu'on observe presque exclusivement la forme typhoïde. D'ailleurs, Francis lui-même, en dépouillant 614 cas de tularémie a insisté sur cette fréquence de l'infection dans les laboratoires. On a déjà vu que les seuls cas observés en Angleterre ont cette même origine.

Ce caractère spécifiquement professionnel de la Tularémie est intéressant au point de vue pratique car il permet de tracer les mesures prophylactiques nécessaires pour combattre les épidémies.

II. Endémies, Epidémies

Si l'on considère l'allure générale prise par la Tularémie dans les différents pays actuellement infectés on constate qu'elle se répartit, inégalement il est vrai, sur toute la longueur de l'année aux Etats-Unis, alors que dans les autres pays, notamment en U. R. S. S. l'allure épidémique et saisonnière prédomine nettement.

a) L'endémie tularémique.

La Tularémie présente, aux Etats-Unis, de remarquables variations saisonnières dans les régions sises à l'est ou à l'ouest du Mississipi. Ces variations sont dues aux différences qui existent entre les trois sources d'infection : mouches, tiques, lapins.

1° *Mouches*. — La période de plus grande activité des taons (*chrysops discalis*) s'étend de juin à septembre. C'est à ce moment qu'on les trouve en abondance dans les états de l'ouest et que, par corollaire, les personnes (hommes, femmes, enfants) que leurs occupations obligent à travailler dans les champs ou à approcher les chevaux ou le bétail, sont exposées à contracter l'affection.

2° *Tiques*. — C'est également dans l'ouest que se rencontrent le plus fréquemment les cas ayant cette

origine. On observe, dans le Montana et les états voisins, le plus grand nombre des atteintes entre mars et août, du moins en ce qui concerne la tique des bois (*Dermacentor Andersoni*). Il faut rappeler ici l'importance de cet insecte comme source d'infection en raison de la transmission héréditaire de l'infection d'une génération à l'autre (Parker-Spencer).

Des cas de Tularémie se produisent entre février et octobre dans les Etats du sud : Arkansas, Texas, Louisiane et Tennessee également au nord dans le Minnesota. Ils sont dus à la piqûre d'une tique d'espèce indéterminée que l'on croit être *Dermacentor variabilis*.

Parker, Brooks et Marsh ont reconnu l'existence de l'infection chez une tique de Californie : *Dermacentor Occidentalis* Newmann. Ces auteurs signalent qu'elle est très répandue sur la côte du Pacifique, mais que bien des points de sa biologie restent encore obscurs.

Les cas de Tularémie humaine transmise par les insectes se répartissent donc entre les mois de février et octobre, c'est-à-dire sur une grande partie de l'année. La période qui reste libre correspond à peu près exactement à l'ouverture de la chasse. C'est alors qu'intervient la source d'infection de beaucoup la plus importante : les lapins sauvages.

3° *Lapins sauvages*. — A l'ouest du Mississipi où l'on trouve en abondance le lapin « jack », les cas se répartissent à peu près également sur toute l'année. En effet, la destruction de cet animal, véritable fléau, est permise, en toutes saisons ; on offre même,

dans certaines régions, des primes aux chasseurs. On conçoit que, dans ces conditions, connaissant la fréquence de l'infection chez les lapins sauvages, l'homme ait toutes facilités pour s'infecter à leur contact.

A l'est du Mississipi, la situation change du tout au tout. Ici la période d'incidence de la maladie se confond avec la période de l'année où les lois permettent la chasse et la vente du lapin sauvage. Le rôle des mouches et des tiques n'a que peu d'importance dans la propagation de l'affection. Les lois sur la chasse varient, mais de peu, dans les différents états de l'Est ; aussi, est-ce pendant les mois de novembre, décembre et janvier que se produit le plus grand nombre de cas. C'est le moment où chasseurs, ménagers, cuisiniers, marchands de gibier contractent l'affection et ainsi se trouve fermé le cycle de la répartition annuelle de la Tularémie sur le territoire américain.

b) Les épidémies de Tularémie.

Dans les autres pays, la Tularémie a pris de façon plus ou moins nette l'allure épidémique.

Au Japon, ce sont de petites épidémies qui coïncident avec la saison de la chasse, période où l'affection semble sévir plus particulièrement chez les lapins sauvages et qui comprend la fin automne, l'hiver et le début du printemps.

En Norvège, les données sont encore trop imprécises pour y établir nettement son incidence.

En Suède, 31 cas ont été diagnostiqués au cours de l'automne 1931, dont 20 localisés aux environs de la ville de Lindesberg. La forme épidémique prise autour de cette ville a donné lieu à des études spéciales. Ces 20 cas se sont produits en deux mois et demi et sont répartis dans un cercle de 12 à 13 km. de diamètre. Les tentatives faites pour déterminer son origine n'ont pas donné de résultats précis.

En U. R. S. S., par contre la Tularémie a pris nettement l'allure épidémique. On y a établi l'existence de quatre foyers géographiques très éloignés l'un de l'autre. Il en existe certainement d'autres, mais il est possible que dans certaines régions l'épizootie tularémique soit encore confondue avec la peste.

La première atteinte de Tularémie en Russie semble remonter à 1877. Galanine, dans sa monographie de la peste bubonique, parue en 1897 ; Derbek, dans son « *Histoire des épidémies de Peste en Russie* » (1905), décrivent une épidémie pestiforme qui eut lieu en 1877 dans les villages du sud d'Astrakan. Il y eut environ 200 cas qui se terminèrent tous par la guérison. Le tableau clinique qu'en a laissé Derbek correspond bien à celui de la Tularémie.

En 1921, le Professeur Anichenko a observé, dans le gouvernement de l'Ouralsk, une épidémie de lymphadénites, cervicales le plus souvent, dans les villages situés sur l'Obi, près de l'embouchure de l'Irtysch. Cette épidémie a duré de juillet à septembre et frappé le tiers environ de la population. L'auteur n'émit aucune hypothèse sur sa nature.

En 1926, on voit apparaître aux environs d'Astrakan, dans les parages du delta de la Volga des cas d'adénites avec bubon souvent inguinal (60 %), mais aussi cervical ou axillaire. Dans la seconde moitié de juin, le nombre des attaques s'accrût sensiblement, 6 à 7 malades se présentaient chaque jour au service d'ambulance. En juillet, la fréquence commença à baisser, mais des cas isolés se manifestèrent jusqu'en octobre. Cette épidémie a donné environ 200 cas dont aucun mortel. Comme en 1877, ce furent les hommes qui furent uniquement atteints. Au centre de l'épidémie se trouvaient les villages de Bolschoi Mogol et de Tschurki. L'épidémie se propagea vers le sud jusqu'aux bords de la Caspienne et rayonna sur une circonférence d'à peu près 25 ou 30 km. Souvoroff, Wolferz et Voronkova la mettent en rapport avec l'extrême abondance de rats d'eau qui, à la suite des grandes crues de cette année-là, entrèrent en contact direct avec la population qui leur fit une chasse active. S'appuyant sur leurs observations, les auteurs émirent l'opinion que l'affection présentait des analogies avec la Tularémie.

Au printemps et en été de l'année 1927, Ponamareff et Chainé étudièrent une poussée d'adénites qui se déclara sur les rives de l'Irtysch dans le village de Mirimovskije Jurti, du district de Tobolsk. Cette éclosion donna 75 cas. Les malades présentèrent au niveau de pénétration du virus des papules qui s'ulcérèrent par la suite.

Plusieurs foyers épidémiques disséminés sur les territoires du bassin de l'Obi et de l'Oka s'allumèrent en

1928. Au mois de mai, 22 cas furent enregistrés au village de Samarovsk (district de Tobolsk) ; en juin, de nombreuses atteintes se manifestèrent dans le village de Jarovskije Jurti, sur la rivière Isset (à 25 km. de la ville de Yaloutorovsk). Une dizaine de cas se déclarèrent au village de Boltcharovo, sur la rivière Konda, bras de l'Irtysch.

Dans la région d'Obdorsk deux villages furent atteints : Kouschevat et Mouji, tous deux sur l'Obi. Dans le premier, Schoubinsky observa 27 cas et Zarkhi en constata 56 dans le second. La poussée survenue à Mouji, éclosa en juin, disparût en août. Zarkhi a donné une description fort minutieuse de cette épidémie et a pu démontrer que, d'après ses propriétés pathogènes, biologiques, morphologiques, et d'après ses réactions de coloration, l'agent causal de la maladie était identique au B. Tularensis.

Dans le bassin de l'Oka, la contagion frappa une série de villages du gouvernement de Riazan.

Dans le district de Spask, une dizaine de villages furent touchés, les cas s'observèrent dans les endroits situés aux abords immédiats de l'Oka ou dans d'autres plus ou moins éloignés, mais restant cependant dans la zone inondée par les crues printanières. La même chose est vraie pour la série de villages (une quinzaine) éprouvés, dans le district de Kassimoff du même gouvernement. Aux dires des chasseurs de rats d'eau, des cas se produisirent dans le district de Melaenkoff, du gouvernement de Wladimir. Martinoff chiffre à 45 le nombre des cas du district de Spask. Le service d'ambulance de l'hôpital d'Elatma en a

enregistré 38, dont 26 provenant d'Elatma même. Ces chiffres sont certainement bien au-dessous de la vérité, car la plupart des malades ne recoururent pas à l'assistance médicale. Kraschenikoff a pu établir, rétrospectivement, 200 cas pour cette même épidémie, et Wolferz estime à 800 le nombre des atteintes.

La même année, Goloff, Kniazewsky, Berdnikoff et Tifloff signalèrent l'existence d'une maladie simulant la peste sévissant dans différentes localités des bords de l'Oural, dans le gouvernement d'Orenbourg. Cette épidémie frappa une série de villages (huit environ). Elle débuta en mai pour finir en juillet, mais des atteintes isolées s'observèrent encore jusqu'en novembre. Les cas enregistrés se chiffèrent à 103, mais ici aussi, le nombre réel fut beaucoup plus élevé que l'officiel.

A la mi-juin 1928, sur les territoires de la République Yakoute, dans le bassin de la Lena, débutèrent des attaques d'adénites aiguës d'étiologie inconnue. Les premiers cas apparurent au village de Vestetchnei Kangalsk, presque toute la population fut touchée. A mi-août, le fléau se transporta sur la rive opposée de la Lena, au village de Zapednoi Kangalsk et dans une série d'autres petites localités avoisinantes et finit par atteindre la ville de Yakoutsk.

Au mois de septembre, la morbidité, jusque-là massive, s'atténua sensiblement pour s'éteindre. Elle ne donna pas un seul décès.

Selon les descriptions du Corps Médical de la région, l'affection rappelait la Tularémie, néanmoins, cette fois encore, l'épidémie fut enregistrée comme une poussée de « *peste à forme ambulatoire* ».

Si on résume ces données, en mettant à part cette dernière épidémie qui ne fit pas ses preuves, on constate qu'il existe en U. R. S. S. quatre grands foyers très distants les uns des autres : un foyer dans la province d'Astrakan, un autre dans la Russie centrale : dans la province de Riazan ; un autre encore dans la province de l'Ouralsk et enfin un quatrième dans la partie septentrionale de la Sibérie occidentale, dans la région d'Obdorsk.

* Toutes ces épidémies ont ceci de commun que la source d'infection est partout la même : ce sont les rats d'eau, dont les fourrures sont actuellement très recherchées et exportées en Europe en grande quantité. Si ces épidémies n'étaient pas connues avant, c'est que l'animal porteur du virus tularémique n'était pas recherché par les chasseurs mais depuis que la population a été instruite des bénéfices qu'elle pouvait retirer de la vente de ces fourrures, la chasse à ces animaux se répand de plus en plus et est suivie d'épidémies considérables.

On peut rapprocher de cette étiologie de la Tularémie celle de la Peste en Extrême-Orient, en particulier en Mongolie où la chasse au tarabàgan, également recherché pour sa fourrure, entraîne l'apparition des épidémies de peste.

Rappelons, pour terminer, que le foyer d'Obdorsk s'est rallumé en 1929 et que Zarkhi qui étudia cette nouvelle poussée, à trouvé la Tularémie chez le hamster, autre rongeur à fourrure de valeur.

III. Peut-on craindre la Tularémie en France ?

Nécessité de la rechercher

A l'heure actuelle la Tularémie n'existe que dans les pays cités plus haut, mais maintenant que médecins et bactériologistes sont alertés, il est probable que de nouveaux cas seront signalés et que d'autres pays se révéleront infectés. Certains pays riches en rongeurs, comme l'Australie, semblent encore indemnes. On peut se demander s'il s'agit vraiment d'une absence de l'infection ou simplement d'un manque de travaux sur la question. Au cours de l'hiver 1929-30, Tjhotta a diagnostiqué la Tularémie en Norvège, deux ans plus tard on la découvrit en Suède. Cela semble indiquer que les foyers ont une tendance nette à l'extension ; aussi, Bang a-t-il attiré l'attention sur les possibilités de l'infection du Danemark par la présence de ce double foyer si proche. De même Sacquépée et Fricker soulignent que : « *Il n'y aurait rien d'étonnant à ce qu'elle fasse un jour ou l'autre son apparition sur notre territoire.* »

La preuve bactériologique de sa présence en France n'a pas encore été apportée, mais Chevallier et Bernard croient en avoir observé quelques cas qu'ils n'ont pas cru devoir publier faute de preuves. Mieux

outillés maintenant, ils espèrent être à même de l'identifier si elle se présente à eux de nouveau.

Ces auteurs rapportent qu'on leur a signalé, à plusieurs reprises, des épizooties qui sévissaient chez les nombreux lapins de l'île Dumay (Loire-Inférieure). Cette maladie est si redoutée des habitants du pays qu'ils préfèrent renoncer à une chasse, pourtant fructueuse, plutôt que de s'exposer à la contagion. Ces faits sont en faveur de l'existence de la Tularémie, et il serait intéressant de faire l'étude bactériologique de cette affection des lapins non seulement du point de vue scientifique, mais aussi du point de vue pratique.

D'autre part, le Professeur Rochaix, nous a signalé, qu'il y a quelques années, une épizootie a décimé les lapins dans la région des Dombes. Cette épizootie fut étiquetée, sans autres preuves, distomatose. Là encore, des recherches plus précises pourraient donner des résultats intéressants.

Quoiqu'il en soit, il y aurait lieu, semble-t-il, d'organiser, dès maintenant, la recherche systématique, à l'exemple de la Suède, de la Tularémie sur le territoire français.

Les premiers essais de dépistage de la Tularémie en Suède, furent faits en 1930, par l'Institut bactériologique d'Etat. Depuis le 1^{er} juin 1931, tous les sérums reçus par cet Institut pour diagnostic de fièvre typhoïde ou paratyphoïde et de fièvre ondulante, furent vérifiés quant à la présence des agglutinines antitularenses. Dès les premiers résultats positifs, l'Administration médicale publia, le 20 août 1931, une cir-

culaire qu'elle adressa à tous les médecins du pays pour attirer leur attention sur cette nouvelle maladie en même temps qu'elle en rendait la déclaration obligatoire. Grâce à ces mesures, de nouveaux cas purent être diagnostiqués, portant à 50 environ le nombre des atteintes en Suède.

C'est un excellent exemple à suivre.

CHAPITRE SEPTIÈME

Prophylaxie

La Tularémie, malgré son pronostic vital bénin, entraîne des conséquences sociales extrêmement graves. L'incapacité de travail consécutive se chiffre par mois. Aussi importe-t-il de mettre à l'étude les mesures prophylactiques individuelles et générales qui permettront de protéger l'ouvrier contre cette affection.

I. — Mesures individuelles :

Ces mesures nécessitent l'éducation du public, de tous ceux que leur profession met en contact avec les sources d'infection. Porter à leur connaissance les moyens de se préserver de la contagion, tel est le but que se sont proposés les services d'hygiène américains et russes en éditant des brochures où se trouvent résumées ces mesures de prophylaxie individuelle.

Les instructions américaines sont les suivantes :

« Méfiez-vous des lapins de garenne, 1 % d'entre eux sont infectés de Tularémie. La viande de lapin cuite est inoffensive parce que la température de 133° F (55° c.) tue le microorganisme infectant. On doit mettre des gants de caoutchouc pour manipuler les lapins de garenne. »

« Méfiez-vous des lapins de garenne qui ont été attrapés par un chien ou par un chat, ou tués par un enfant ; il s'agit souvent de lapins malades. Un chasseur ne doit pas tirer sur un lapin qui se laisse approcher, il ne doit tirer que sur un lapin qui court et qui se trouve à une distance d'au moins 75 yards (70 mètres environ). »

Bien des points mériteraient d'être développés davantage, les auteurs de ces instructions devraient insister sur le fait qu'une cuisson complète et prolongée est nécessaire pour tuer le bacille. Freeser, Lake et Francis ont montré qu'après cuisson superficielle, les couches profondes du tissu musculaire restent infectantes. En second lieu il faut également mettre en garde le personnel des marchés et les marchands de gibier du danger qu'il y a à manipuler sans précaution les lapins souvent infectés.

Les instructions du Service d'Hygiène russe sont analogues, mais toutefois, plus précises : Elles conseillent :

1° De ne pas tuer les rats d'aspect malade qui ne cherchent pas à fuir le chasseur.

2° De ne pas enlever la peau des rats malades qui présentent des fistules ou des abcès.

3° Pendant la chasse, de porter des gants de cuir ou des mouffles, des chaussures montantes et, si possible, de se protéger les cheveux.

4° De n'enlever les peaux qu'avec les mains gantées de cuir et avec des gants en bon état.

5° Autant que possible de ne pas enlever ni faire sécher les peaux dans un local habité.

6° Après avoir enlevé les peaux, d'ébouillanter la planche, le couteau et les autres objets souillés ; de laver les gants avec une solution désinfectante et de se laver les mains.

Enfin, il est une précaution facile à prendre, qui semble déjà avoir donné de bons résultats : la désinfection immédiate de toute plaie ou piquûre d'insecte. Au cours de l'épidémie du gouvernement d'Orembourg (U. R. S. S.), on a signalé que certaines personnes, bien qu'ayant pris une part active à la chasse, n'avaient pas contracté la Tularémie, ce qui s'explique par le fait qu'elles prenaient des précautions, se lavant fréquemment les mains au savon et badigeonnant les moindres écorchures avec de la teinture d'iode.

Vaccination. — La Tularémie confère à l'homme une immunité solide et durable. Les récidives sont exceptionnelles. Un assistant du laboratoire de Washington, pratiquant sans gants l'autopsie d'un animal mort de Tularémie, contracta à nouveau la ma-

ladié, 29 mois après la première atteinte. C'est le seul cas connu actuellement.

L'immunisation active, par cultures vivantes et avirulentes ou par cultures tuées n'a donné aucun résultat. Toutefois, au début de cette année Foshay a signalé qu'il avait obtenu de bons résultats avec un vaccin de sa fabrication, mais la méthode est encore trop récente pour permettre de juger de son exacte valeur.

L'antisérum de cheval obtenu par injection à cet animal d'une culture de *B. Tularensis*, protège la souris blanche contre 10.000 doses mortelles à condition que les deux injections soient simultanées ou que l'inoculation des germes ne précède pas de plus de 24 heures l'injection du sérum.

A défaut de sérum animal, on pourrait utiliser le sérum des convalescents pour obtenir l'état réfractaire.

II. — Mesures générales :

1° *Contre les rongeurs.* — La destruction des rongeurs, et plus spécialement de ceux qui jouent le rôle de réservoirs de virus, est à la base de la prophylaxie ; mais cette mesure est difficile à appliquer. Il est aussi illusoire de vouloir détruire tous les rongeurs que de vouloir exterminer la race canine pour supprimer la rage. Sans viser à une extermination totale, il faudra encourager leur destruction par tous les moyens : chasse autorisée toute l'année (le lapin

est déjà réputé en France animal nuisible), piégeage, poison. On ne devra pas négliger le système des primes qui a donné de si bons résultats dans la lutte contre le rat. Il faudra toutefois instruire les chasseurs des précautions à prendre pour manipuler leurs cadavres, lesquels ainsi que ceux de tout rongeur trouvé mort, devront être détruits par le feu pour s'opposer à la dissémination de l'affection.

Il y aurait lieu, en outre, d'envisager la création de stations de dépistage chargées de l'examen systématique et régulier des rongeurs dans les mêmes conditions que cela se pratique pour le rat.

2° *Contre les insectes.* — La prophylaxie de la Tularémie se confond ici avec celle des insectes hématophages en général. Toutefois, la destruction des tiques mérite une mention spéciale ; chez le mouton il est indiqué de les détruire par tous les moyens efficaces : bains, rotation des pâturages, déplacement des animaux vers les régions indemnes (Verge). Il ne faut pas oublier que les animaux domestiques, le chien notamment, sont fréquemment porteurs de tiques, on devra s'attacher à les en débarrasser.

III. — Mesures internationales :

A l'heure actuelle la Tularémie ne semble pas nécessiter de mesures internationales ; à signaler toutefois que la Suède a interdit l'importation sur son territoire des animaux à fourrure.

IV. — Législation de la Tularémie.

1° *Déclaration.* — Cette déclaration doit être rendue obligatoire, c'est un fait accompli aux Etats-Unis, où presque tous les Etats de l'Union l'ont imposée sur leur territoire. En U. R. S. S., on enregistre spécialement tous les cas de l'affection.

Son application en France est actuellement impossible du fait de la désinfection, corollaire qu'entraîne la loi de 1902, la désinfection, étant une fois de plus, particulièrement inutile dans une maladie où la désinsectisation et la destruction des rongeurs sont seules utiles.

Une méthode, qui a donné de bons résultats, consiste à faire systématiquement, dans tout sérum envoyé pour diagnose sérologique de fièvre ondulante, de typhoïde et de paratyphoïde, la recherche des agglutinines pour les *Brucella Melitensis* et *Abortus*, ainsi que pour le *B. Tularensis*. Cette technique est employée, depuis longtemps déjà, par les laboratoires d'hygiène américains ; jointe à la déclaration obligatoire, elle a permis la reconnaissance d'une cinquantaine de cas sur le territoire suédois.

2° *La Tularémie maladie professionnelle.* — En raison de son caractère spécifiquement professionnel, la Tularémie doit être inscrite au nombre des maladies professionnelles que contracte l'ouvrier, du fait même de son travail. On peut lui appliquer à peu près les mêmes mesures prophylactiques que pour l'infection charbonneuse (décret du 1^{er} octobre 1913). Clément avait suggéré la possibilité d'appliquer ces mêmes mesures au commerce des peaux. Mais les don-

nées actuelles plaident en faveur de la non-contagiosité des peaux séchées ; les insectes parasites abandonnant immédiatement le cadavre de leurs hôtes, sitôt leur mort.

La Tularémie est également une maladie professionnelle du personnel de laboratoire. Il est intéressant de noter, à ce sujet, qu'un récent décret ministériel allemand assimile le *B. Tularensis* au bacille de la peste (13 juillet 1932). Les travaux sur un tel matériel nécessitent une autorisation spéciale qui, pour être accordée, exige des locaux appropriés à ces travaux, et la preuve, pour celui qui veut s'y livrer, de la culture scientifique nécessaire. En outre, le commerce de ces cultures est interdit. De plus, ce décret fixe les conditions d'organisation des laboratoires et de transport du germe.

3° *Protection sociale de l'alimentation.* — La Tularémie, existant probablement en France, doit être ajoutée à la liste des maladies contagieuses des animaux domestiques (Art. 30 de la Loi du 21 juin 1898 sur le Code rural), et soumise aux mesures prescrites : Inspection des viandes (Tularémie du mouton), des marchés alimentaires (surveillance des lapins mis en vente).

Dans l'état de Pensylvanie (Etats-Unis), une loi exige, qu'avant leur mise en vente, les lapins restent un mois en frigorifique.

Ces notions sont nécessairement rudimentaires ; nos connaissances sur la Tularémie sont d'acquisition trop récente encore pour avoir un caractère définitif.

CONCLUSIONS

Au cours de ces vingt dernières années les américains ont ajouté à la pathologie une maladie nouvelle. D'abord simple curiosité de laboratoire, la tularémie est redevable à Francis d'une entité clinique définie par :

I. — La fréquence des infections de laboratoire.

II. — La persistance des agglutinines spécifiques dans le sang des malades longtemps après guérison.

III. — L'agglutination croisée du « *Bacterium Tularense* », des « *Brucella Melitensis* et *Abortus* ».

IV. — Les lésions, à type de granulome, chez l'homme, qui contrastent avec les lésions, à type de peste, chez l'animal.

V. — L'action favorable de la cystine sur le développement du *B. Tularensis* en milieux de culture.

VI. — La possibilité pour ce germe de traverser une peau saine.

VII. — L'invasion, par le *B. Tularensis*, des cellules fixes de l'organisme : cellule hépatique chez la souris, épithélium intestinal chez la tique et la punaise.

VIII. — La transmission héréditaire de l'infection chez la tique.

IX. — La grande variété des animaux, hôtes de l'infection (insectes, rongeurs, oiseaux, mouton).

X. — Le diagnostic clinique qui, déjà difficile dans les formes typiques, devient à peu près impossible dans les formes anormales ; seul le laboratoire peut alors faire le diagnostic.

XI. — Cliniquement et étiologiquement il existe une analogie frappante entre la Peste et la Tularémie. Comme la Peste, la Tularémie est une maladie des rongeurs et se manifeste par la formation de bubons. On la retrouve dans les mêmes régions que la peste. Ceci explique que les deux affections aient été longtemps confondues.

Au point de vue bactériologique, les deux maladies

sont nettement différentes. Le « *Bacterium Tularense* » appartient-il à la même famille que le bacille de la peste ? En est-il du bacille pesteux et du *B. Tularense* comme du bacille d'Eberth et des bacilles parathyphiques ? La question n'est pas encore tranchée. Un cobaye immunisé contre la peste peut contracter une Tularémie mortelle (Mac-Coy et Chapin). Francis et A. Evans ont signalé les agglutinations croisées entre *B. Tularense*, *Brucella Melitensis* et *Brucella Abortus*. Le sérum des malades, atteints de Tularémie, agglutine, à des taux toujours très faibles les *Brucella Melitensis* et *Abortus*. Par contre, le sérum des malades, atteints de fièvre ondulante n'agglutine pas le *B. Tularense* (Burnet). Aucune raison ne plaide en faveur de la classification du *B. Tularense* dans le groupe des *Brucella*.

Des recherches ultérieures sont nécessaires pour préciser tous ses caractères ; peut-être pourra-t-on alors le classer dans un groupe de microorganismes connus, à moins qu'il ne constitue le premier terme d'un groupe nouveau.

XII . — Le nom de *Bactérium Tularense* (Mac-Coy et Chapin, 1912), n'est pas heureux, une fois encore une appellation nosologique va rester attachée à un domaine géographique. La Tularémie ne fut cependant jamais limitée au Comté de Tulare, non plus que les trypanosomoses à la Rhodésie ou à la Gambie, de même que la fièvre de Malte n'est pas l'apanage exclusif de la colonie anglaise.

XIII. — La Tularémie a peut-être déjà fait son apparition en France (Chevallier et Bernard), aussi, semble-t-il opportun de mettre en œuvre les moyens de dépistage dont on dispose actuellement et d'attirer l'attention du Corps médical sur les mesures prophylactiques qu'il convient de prendre contre cette affection.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

A. ROCHAIX.

Vu :

LE DOYEN,

Jean LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 23 Novembre 1932.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ

Pour le Recteur et par délégation :

LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

KLEINCLAUSZ.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS, C. C.-CARTER, G. F. — Tularæmia with report of a case occurring in Texas. *Dallas Med. J.* Vol. 11, p. 179, 1925.
- ALBERT, H. — Tularæmia. *Bull. Nevada State Boord of Health*, 1926.
- ANICHENKO, V. A. — Epidémies de lymphadénites. *Oural'sky Vrach*, 1922.
- AOKI, K., KONDO, S., TAZAWA, Y. — Bacteriological investigation of a new disease which is Probably caused from the hare. *Tokyo Iji-Shanshi*, N° 2411, Mars 1925.
- BARDELLI, RAVAGLIA. — La Tularémie chez les lapins dans les réserves de chasse. *Annali d'Hyg.*, 41 : (776-778), Novembre 1931.
- BARDON, R., BUDEZ, G. — Tularænia, report of a fatal case with postmortem observation, *J. A. M. A.*, 90 : (1369-1371), April 28, 1928.
- BARNES, W. C. — Rabbit fever or tularænia, *Scient. Monthly*, Novembre 1928.
- BELOTE. — Tularænia, report of unusual case. *Arch. Dermat. Syph.*, 23 : 926, March 1931.
- BLACKFORD. — Pulmonary lesion in tularæmia. *Annals of Int. Med.* May 1932.
- BLACKFORD-BRAY. — Tularæmia in Virginia, report of 3 cases, *Virg. Med. Monthly*, May 1929.

- BLADES, J. M. — Tularæmia, *Kentucky Med. J.*, 30 : (323-326), June 1932.
- BREINL, F. — *Seuchebekämpfung*, 4 : (71-79), 1927.
- BROWN, W. L.-BROWN, C. P. — A case of tularæmia, *J. A. M. A.*, 85 : (2033), 1925.
- BRYN. — Ein fall von tularämie oculoglandularis Parinaudsche konjonctivitis, *Klin. Monat. F. Aug.*, 85 : 61, juillet 1930.
- BUNKER, C.-SMITH, E. — Tularæmia report of 4 cases, one fatal with autopsy report. *U. S. Navy Med. Bull.* 26 October 1926.
- BURNET. — Agglutination croisée du Bactérium Tularense et des Brucella dans la Tularémie et la fièvre de Malte. *Arch. Inst. Pasteur Tunis.* Avril 1927.
- CAMPBELL, A. J. — Tularæmia, *U. S. Vet Bureau Med. Bull.*, 4 : (228-231). March 1928.
- CHEVALLIER, P.-BERNARD, J. — Lésions expérimentales de la Tularémie. *Sang.* 6 : (418-420). 1932.
- CHEVALLIER, P.-BERNARD, J. — La Tularémie. *Semaine des Hôp. de Paris.* 29 Février-15 Mars 1932.
- COUNCILMAN, W. T.-STRONG, R. P. — Plague-like infection in rodents. *Trans. Ass. Am. Phys.* Vol. 36, p. 135. 1921
- CRAMER, J. B. — Tularæmia. *Canad. Pub. Health J.* 22: (568-569). Nov. 1931.
- CRAWFORD. — Tularæmia from the ingestion of insufficiently cooked rabbit. *J. A. M. A.*, p. 1497. October 29, 1932.
- CULPEPPER, M. B. — Tularæmia. *Southwestern Med.* Vol. 10, p. 55. 1926.
- CULPEPPER, M. B. — Tularæmia. *Bull. of Hyg.* Vol. I, N° 7.
- CUMMINGS. — La tularémie aux Etats-Unis. *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.* N° 10. Octobre 1930.
- DANIELS, R. E. — Préparation of Medium for culture of Bacterium Tularense. *Am. J. of Pub. Health.* 22 : 539-540. May 1932.
- DERBEK. — Histoire des épidémies de peste en Russie. Saint-Petersbourg. 1905.

- DIETER. — A case of tularæmia in a laboratory worker. *Pub. Health. Reports. Ext.* 1091, p. 1273. July 2, 1926.
- DIETER-RHODES. — Tularæmia in wild rats. *J. of Inf. Dis.* N° 6. 1926.
- DOUBROWINSKY. — La Tularémie dans l'U. R. S. S. *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.* 22 : 1911. Octobre 1930.
- ELLIOTT. — Tularæmia case report. *J. M. A. Georgia.* 19 : 138. April 1930.
- FONTANA. — La tularemia. *Minerva Med.* Torino. VI : (754-758). 1926.
- FOSHAY, L. — Prophylactic vaccination. *Am. J. of Clin. Path.* 2 : (7-10). January 1932.
- FOSHAY, L. — Serum treatment. *J. A. M. A.* 98 : 552. Febr. 13, 1932.
- FOSHAY, L. — New method for staining B. T. in tissue sections. *J. of Lab. and Clin. Med.* 17 : (193-195). Nov. 1931.
- FOULGER, M.-GLAZER, A. M.-FOSHAY, L. — Tularæmia ; report of case with post-mortem observations and note on staining of B. T. in tissue sections. *J. A. M. A.* 98 : (951-954). March 19, 1932.
- FLICK, J. B. — Tularæmia. *Annals of Surgery.* 83 : 737. June 1926.
- FRANCIS, E. — Tularæmia. *J. A. M. A.* April 25, 1925.
- FRANCIS, E. — Deer-fly fever, a disease of man of hitherto unknown étiology. *P. H. R.* 34 : 2061. Sept. 12, 1919.
- FRANCIS, E. — The occurrence of tularæmia in nature as a disease of man. *P. H. R.* 36 : 1731. July 29, 1921.
- FRANCIS, E. — Tularæmia in Washington D. C. Market. *P. H. R.* 38 : 1391. June 22, 1923.
- FRANCIS, E. — The amino-acid cystin in the cultivation of B. Tularense. *P. H. R.* 38 : 1396. June 22, 1923.
- FRANCIS, E. — Tularämie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen de Kollé, W., Kraus, R., and Uhlenhuth, P. - B. d. 6. 1927.
- FRANCIS, E. — Tularæmia, a new disease of the man. *J. A. M. A.* April 8, 1922.

- FRANCIS, E. — Tularæmia. *J. A. M. A.* Vol. 85. N° 5.
- FRANCIS, E. — Cultivation of B. T. on three additional mediums new to this organism. *P. H. R.* 37 : 987. 1922.
- FRANCIS, E. — Cultivation of B. T. on mediums new to this organism. *P. H. R.* 37 : 103. 1922.
- FRANCIS, E. — Tularæmia. *Annals of Clin. Med.* Vol. 4, p. 8. 1925.
- FRANCIS, E. — Tularæmia. Second Ludwig Hektoen Lecture of the Billings Foundation. *Proc. of the Inst. of Med. of Chicago.* 1926.
- FRANCIS, E. — A summary of present Knowledge of tularæmia. *Med.* Vol. 7, p. 441. 1928.
- FRANCIS, E. — Tularæmia, symptoms, diagnosis, and pathology. *J. A. M. A.* Oct. 20, 1928.
- FRANCIS, E. — Microscopic changes of tularæmia in tick *Derma-centor Andersoni* and bedbug *Cimex Lectularius*. *P. H. R.* 42 : (2673-2772). Nov. 11. 1927.
- FRANCIS, E. — Tularæmia, history. *Johns Hopkins University School of Hygien and Public Health de Lamar Lectures.* Baltimore. 1928.
- FRANCIS-CALLENDER. — Tularæmia ; the microscopic changes of the lesions in man. *Arch, Path. and Lab. Med.* 3: (557-607). April 1927.
- FRANCIS-CALLENDER. — Tularæmia ; the histopathology of the lesions in man. *Arch, of Path.* Vol. 3. 1927.
- FRANCIS-EVANS, A. E. — Agglutination, Cross-agglutination and agglutinin absorption in tularæmia. *P. H. R.* Ext. 1089. June 25, 1926.
- FRANCIS-LAKE, G. C. — Experimental transmission of tularæmia in rabbits by the rabbit louse : *Hæmodipsus Ventricosus* Denny. *P. H. R.* 36 : 1747. July 29, 1921.
- FRANCIS-LAKE. — Transmission of tularæmia by the mouse louse: *Polyplax Serratus* Burm. *P. H. R.* 37 : 96. January 20, 1922.
- FRANCIS-LAKE. — Transmission of tularæmia by the bedbug : *Cimex Lectularius*. *P. H. R.* 37 : 83. January 20, 1922.

- FRANCIS-MAYNE. — Experimental transmission of tularæmia by flies of species *Chrysops Discalis*. *P. H. R.* Vol. 36. N° 30. July 1926.
- FRANCIS-MOORE. — Identity of Ohara's disease and tularæmia. *J. A. M. A.* 86 : 1329. May 1, 1926.
- FREEDLANDER-GROSSBERG. — Tularæmia. *J. A. M. A.* 88: (475-476). February 12, 1927.
- FREESER-LAKE-FRANCIS. — Four cases of tularæmia (three fatal) with conjunctivitis. *P. H. R. Ext.* 1084, p. 369. February 26, 1926.
- FREI, W. — Spezifische Hautreaktionen mit Natürlichen Antigenen bei Infektiösen Erkrankungen. Tularämie in Italien ? Hautreaktionen bei Tularämie ? *Klin-Woch.* T. X. N° 29, p. 1340. 18 juillet 1931.
- FULMER. — Tularæmia. *J. Arkansas Med. Soc.* 24 : (61-67). Aug. 1927.
- FULMER-KILBURY. — Tularæmic peritonitis. *J. A. M. A.* 89 : 1661-1662. Nov. 12, 1927.
- GABERSON. — Tularæmia. *Intern. Clin.* I : (46-52). March 1928.
- GASQUE GRACIAN. — Tularæmia, suspected case in Spain. *Clin. y Lab.* July 1930.
- GEIGER. — Tularæmia in cattle and Sheep. *Calif. and West Med.* 3 : 154. March 1931.
- GEIGER-MEYER. — Tularæmia in Nevada. *Calif. and West Med.* 31 : 38. July 1929.
- GOLOFF-KNIAZEVSKY-BERDNIKOFF-TIFLOFF. — Maladie pestiforme (Tularémie?) sur la rivière Oural et dans la province d'Oural au printemps 1928. *Revue de Microb. et d'Epidem. de Saratoff.* T. VII. Fasc. 3, p. 301. 1928
- GOODPASTURE-HOUSE. — The pathologie anatomy of tularæmia in man. *Am. J. of Path.* 4 : (213-226). May 1928.
- GRANSTROM, K. O. — Three cases of tularæmia. *Svenska Läk. Tidning.* 28 : (641-646). May 1, 1931.
- GRAY. — Tularæmia. *North Am. Vet.* December 1930.
- GREEN. — Occurence of B. T. in Eastern wood-tick *Dermacentor Variabilis*. *Am. J. of Hyg.* 14 : 600. Nov. 1931.

- GREEN-WADE. — Tularæmia; natural infection of quail by B. T. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* p. 426. March 1929.
- GREEN-WADE. — Ruffed grouses are susceptible. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 25 : 515. April 1928.
- GREEN-WADE. — Tularæmia in cat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 25 : 856. June 1928.
- GREEN-WADE. — Longevity of B. T. muscle tissue.
- GREEN-WADE-DEWEY. — Experimental tularæmia in muskrats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* N° 26. 1929.
- GREEN-WADE-KELLY. — Tularæmia experimental in ring-necked pheasant. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* March 1929.
- HAIZLIP-O'NEIL. — Case of meningitis due to B. T. *J. A. M. A.* 97 : (704-705). Sept. 5, 1931.
- HAYWARD. — Tularæmia. *J. Kansas Med. Soc.* 32 : (407-411). Dec. 1931.
- HANAU. — Tularæmia. *Gaz. d. Osped.* 52 : 421. Avril 1931.
- HANSON-GREEN. — Tularæmia in the Minnesota. *J. A. M. A.* 92 : 23. June 8, 1929.
- HARPER. — Tularæmia ; report of 2 cases. *South Med. J.* 20 : 459. June 1927.
- HARRIS. — Tularæmia. *Med. Sentinel.* 32 : 6. January 1924.
- HATANEVER. — Sur les foyers de tularémie dans le gouv. de Riazan.
- HAUSNER. — La tularémie sur la rivière Oka dans le gouv. de Riazan.
- HAUSNER-BELITZER. — Affection à forme de grippe observée dans le gouv. de Riazan chez les chasseurs de rats d'eau. *Hyg. et epidem.* N° 12, 1928.
- HAWILL. — Tularæmia, three cases. *Nat. Elect. M. A. Quart.* March 1929.
- HENRY. — Tularæmia, report of a case. *J. Lancet.* 47 : 506. Nov. 1927.
- HODGES. — Three cases of tularæmia, one resembling sporotrichosis. *Am. J. of Med. Sc.* 170 : 57. Aug. 1925.
- HOUSSIAU. — La Mélioiïdose et la tularémie. *Bruux. Med.* 13 décembre 1931.

- HOWERY. — Tularæmia. *Virg. Med. Monthly*, N° 923. May 1929.
- KAVANAUGH. — Tularæmia, report of seven cases. *Kentucky Med. J.* 25 : (325-357). July 1927.
- KERLIN. — Tularæmia, review of littérature with report of cases. *New-Orléans Med. Surg.* N° 10. April 1929.
- KIRKWOOD. — Tularæmia from fox-squirrel, report of a case. *J. A. M. A.* 96 : 941. March 21, 1931.
- KIRKWOOD. — Tularæmia. *Illinois Med. J.* 1929.
- KLING. — La tularémie en Suède. *Bull. off. Intern. Hyg.* 1932.
- KUNKEL. — Report of a case of tularæmia contracted from the coyote : canis lestes in New-Mexico. *P. H. R.* 45 : 439. Febr. 28, 1930.
- LAKE-FRANCIS. — Six cases of tularæmia occurring in laboratory workers. *P. H. R.* 37 : 392. Febr. 24, 1922.
- LAMB. — Conjunctivitis tularensis with report of a case. *Ophthalm. Rec.* 26 : 221. May 1917.
- LASSEN, H. K. — Tularæmia. *Ugesk. f. Laeger.* 93 : 1209. Dec. 10, 1931.
- LAVAN. — Tularæmia, report of five cases. *J. A. M. A.* March 20, 1926.
- LE BLAYE. — La tularémie, maladie infectieuse nouvelle observée en Amérique. *Arch. Med. Chir. de Province.* Tours, 1922.
- LEDINGHAM. — Some observations on Tularæmia. *J. of Path. Bact.* 1923.
- LEDINGHAM-FRASER. — Tularæmia in man from laboratory infection. *Quart. J. Med.* 17 : 365. July 1924.
- LEON. — Tularæmia, report of case in Chicago. *Illinois Med. J.* 58 : 214. Sept. 1930.
- LEVIS. — Simple blood smear agglutination tests in tularæmia, typhus, and Undulant fever. *New Orléans Med. Surg.* July 1930.
- MAC-COY. — Studies upon plague in ground squirrels. A plague-like disease of the rodents. *Publ. Health Bull.* N° 43. April 1911.
- MAC-COY-CHAPIN. — B. T. the cause of a plague-like disease of rodents. *Pub. Health Bull.* N° 53. January 1912.

- MAC-COY-CHAPIN. — Further observations on a plague-like disease of rodents with a preliminary note on the causative agent B. T. *J. Inf. Dis.* 10 : 61. January 1912.
- MAC-DANIELS. — Rapid agglutination test *Am. J. Pub. Health.* 21 : 552. 1931.
- MACHLACHLAN-FETTER-CRATTY. — Two cases of tularæmia. *J. A. M. A.* 86 : 749. March 13, 1926.
- MACLAUGHLIN-JONES. — Tularæmia. *Bull. Saint-Louis Med. Soc.* 20. May 20, 1926.
- MAC-NABB. — Tularæmia, case. *Canad. Pub. Health J.* 21 : 9. Febr. 1930.
- MAGATH-YATTER. — Three cases of tularæmia. *Med. Clin. N. Am.* Vol. 10, 1926.
- MARTIN. — La Tularémie. *Rev. Vet.* p. 601. Novembre 1928.
- MARTIN A. — Tularæmia, infection of conjunctiva. *Southwestern Med.* Vol. 9, 1925.
- MARTIN A. — Tularæmia. *Southwestern Med.* Vol. 10. 1926.
- MARTIN, E. G. — A case of tularæmia. *South. Med. J.* Vol. 17. 1924.
- MASSEE. — Studies on tularæmia in eGorgia. *J. A. M. A.*, p. 2233. 1931.
- MASTER. — Tularæmia in Georgia, report of a fatal case. *J. M. A. Georgia.* 20 : 66. Febr. 1931.
- MEASE. — Tularæmia from opossum. *J. A. M. A.* 92, N° 13. March 30, 1929.
- MEIRELLES. — A tularæmia. *Trib. Med.* Rio de Janeiro. 1925.
- MERRIMANN. — Tularæmia, a comparative study of four cases originating in Minnesota. *Minn. Med.* 10 : (719-727). Dec. 1927.
- MILLER-TAUSSIG. — Tularæmia, *Arch. Dermat.* N° 19 : (378-390). 1929.
- MINEHART. — Coincident carcinoma, tularæmia and and syphilis. *U. S. Vet. Bureau Med. Bull.* 6 : 880. Octob. 1930.
- MITZKEWITCH. — Treatment of tularæmia with parenteral introduction of ichtyol. *Vrach. Gaz.* 35 : (857-858). June 15, 1931.

- MOSER. — Tularæmia, case report. *Long.-Island Med. Journ.* N° 5 : 269. May 1929.
- NEGRE. — Tularémie. *Rev. Hyg. Med. Prev.* Avril 1932.
- NETHERTON. — Tularæmia with reference to its cutaneous manifestations, report of a case. *Arch. Dermat. Syph.* 16: 170. Aug. 1927.
- NIKANOROFF. — Les affections tularémiformes en U. R. S. S. *Rev. Microb. Epidem. de Saratoff.* T. VII., fasc. 3, p. 289, 1928.
- OHARA. — Concerning an acute febrile disease transmitted by wild rabbits. A preliminary report. *Jikken-Iho*, March 12, 1925.
- OHARA. — Human inoculation, experiment with a disease of wild rabbits with a bacteriological study. *Kinsei Igaku*, 12, N° 5, 1925.
- OHARA. — Wild rabbits disease (Ohara's Disease) and tularæmia serologically considered. *Jap Med. World.* 7 : (10-12). Jan. 1927.
- OHARA. — Identité de la tularémie avec le Yato-Byo ou maladie d'Ohara. *Zent. f. Bakt.* 1930.
- O'MALLEY. — Tularæmia developping in a laboratory worker, report of a case. *J. A. M. A.* 78 : 1018, 1922.
- OOTMAR. — Tularæmia case report. *Canad. P. H. J.* 22 : 207. April 1931.
- PALMER-HANSSMANN. — Tularæmia, report of a fulminating case with necropsy. *J. A. M. A.* 91 : 236. July 28, 1926.
- PALMER-REIFSNEIDER. — Atypical case of oculo-glandular tularæmia. *Colorado Med.* 29 : (128-230). March 1930.
- PARKER. — Quail as a possible source of infection in man. *P. H. R.* Vol. 44. N° 17. April 26, 1929.
- PARKER-BROOKS-MARSH. — The occurrence of tularæmia in wood-tick *Dermacentor Occidentalis* in California. *P. H. R.* Vol. 44. N° 22, p. 999. May 31, 1929.
- PARKER-DADE. — Tularæmia in sheep in nature. *P. H. R.* Vol. 44, N° 3. Jan. 18, 1929.
- PARKER-DADE. — Tularæmia. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 75 : 173. Aug. 1929.

- PARKER-HEARLE-BINCE. — Occurrence of tularæmia in British Columbia. *P. H. R.* Vol. 46. Jan. 1931
- PARKER-FRANCIS. — The susceptibility of the coyote (*Canis lestes*) to tularæmia. *P. H. R.* p. 1407. July 9, 1926.
- PARKER-PHILIP-DAVIS. — Occurrence of tularæmia in sage hen *Centrocercus Urophasianus*. Additional case following contacts with quail *Colinus Virginianus*. *P. H. R.* 47 : 479. Febr. 26, 1932.
- PARKER-SPENCER. — Six additional cases of laboratory infection of tularæmia in man. *P. H. R.*, p. 1341. July 2, 1926.
- PARKER-SPENCER. — Hereditary transmission of tularæmia infection in wood tick : *Dermacentor Andersoni* Stiles. *P. H. R.* p. 1403. July 9, 1926.
- PARKER-SPENCER-FRANCIS. — Tularæmia infection in ticks of the species *Dermacentor Andersoni* Stiles in the Bitterroot Valley. *P. H. R.* 39 : 1057. May 9, 1924.
- PEARSE. — Insects bites. *Northwest Med.* March 1911.
- PERRY. — Tularæmia among meadow mice (*Microtus californicus*) in California. *P. H. R.* p. 2606. Febr. 3, 1928.
- PERRY. — Bearing on Public Health in Western States. *Calif. West Med.* Octob. 1928.
- PFUNDER. — Primary tularæmia of the eye. *J. A. M. A.* 85 : 1061. 1925.
- PONS. — Deux affections nouvelles des rongeurs transmissibles à l'homme : Melioidiose et Tularémie. *Rev. Col. Med. Chir.* 15 juillet 1931.
- PRESTON. — Tularæmia, report of a fatal case. *West Virg. M. J.* Jan. 1921.
- REALE. — La Tularemia, malattia di Francis. *Rass. Tut. Clin. etherap.* 270. Avril 1930.
- REIMANN-ROSE. — Similarity of pseudo-tuberculosis and tularæmia. *Arch. Path.* 584. April 1931.
- RICHEY. — Tularæmia. *J. Oklahoma M. Ass.* 23 : 116. April 1930.
- RUDOLPH. — Tularæmia. *Clin. Med. Surg.* 38. Aug. 1931.
- RUTLEDGE. — A fatal case of tularæmia in Minnesota. *Minn. Med.* Feb. 1927.

- ROUBAKINE. — Tularæmia. *Rap. Epidem. Mens. S. D. N.* 15 janvier 1930.
- SACQUÉPÉE-FRICKER. — La tularémie. *Paris Med.* 6 juin 1931.
- SALVERSEN. — Four cases of turaræmia. *Norsk. Mag. f. Læger.* Janv. 1931.
- SANCHEZ. — Tularæmia. *Proc. of the eGorgia Med. Ass.* May 1930.
- SANTE. — Pulmonary infection in tularæmia, case report. *Am. J. Roentgen.* Febr. 1931.
- SARRAZIN. — Tularæmia, its relation to diagnosis of other surgical infections. *Int. J. Med. Surg.* 44 : (217-219). May 1931.
- SATTLE. — B. T. conjunctivitis. *Arch. Ophthalm.* 44 : 265. 1915.
- SCHWARTZ. — Tularæmia from muskrat. *J. A. M. A.* April 6, 1929.
- SEBOUHOFF. — Sur les affections épidémiques en rapport avec la profession de chasseurs de rats d'eau. *Presse Med d'Omsk.* N° 1, 1928.
- SHÆFFER. — Tularæmia case history. *J. Mich. Med. Soc.* Febr. 1929.
- SHAW-HUNNICUT. — Direct isolation of B. T. from axillary abcess. *J. Lat. Clin. Med.* Octob. 1930.
- SHAW-JAMIESON. — Tularæmia. With report of case. *Canad. M. A. J.* 26 : (305-307). March 1932.
- SHELMIRE. — Tularæmia ressermbling sporotrichosis, report of a case. *Arch. Dermat. Syph.* June 1929.
- SHELTON. — Tularæmia. *J. A. M. A.* April 4, 1925.
- SIMPSON. — Tularæmia, history, pathology, diagnosis, treatment. Paul B. Hoeber. New-York, 1929.
- SIMPSON. — Tularæmia (Francis disease), a clinical and pathologie study of 48 cases and one rapidly fatal case with an tofsy occuring in Dayton, Ohio. *Ann. Int. Med.* June 1928.
- SIMPSON. — Tularæmia (Francis disease) 11 cases. *J. Lab. Clin. Med. Saint-Louis.* 15 : 311. January 1930.
- SIMPSON. — Tularæmia rapidly fatal case. (4 days, 7 hours). *Arch. Path.* Octob. 1928.

- SIMPSON. — Tularæmia, a consideration based on a resume of the literature and personally observed cases with report of an unusually complication. *Ann. Int. Med.* 1929.
- SIMPSON. — Tularæmia (Francis disease), a clinical and pathologie Study of 61 cases occuring in Dayton Ohio. *Long-Island Med. J.* September 1929.
- SIMPSON. — Francis disease. *U. S. Navy M. Bull.* Octob. 1928.
- SIMPSON. — Summary of recent investigations and consideration of Dayton experience with 88 cases. *Illinois M. J.* 60 : 207-215. Sept. 1931.
- SMITH. — Tularæmia. *Virg. Med. Monthly.* Febr. 1929.
- SOUVOROFF-WOLFERZ-VORONKOVA. — Les lymphadénites pestiformes de la région d'Astrakan. *Rev. Microb. Epidem. Saratoff.* T. VII. 1928.
- SPENCER. — A note on the « zone phenomemon » in human sera, a comparison of antit with antiabortus sera. *P. H. R.* Octob. 3, 1930.
- STRAIN. — Tularæmia with report of two cases. *Memphis. Med. J.* Vol. 3. 1926.
- TAUTE. — Prophylaxie de la tularémie. *Deuts. Med. Woch.* N° 32. 5 août 1932.
- THJOTTA. — Three cases of tularæmia, a disease hitherts not diagnosed in Norway. *Avhandl-Videnskap-Akar.* Oslo. 1930.
- THJOTTA. — Tularæmia in Norway. *J. of Inf. Dis.* Aug. 1931.
- VAIL. — B. T. infection of the eye. *Ophtalm. Rec.* 1914.
- VAIL. — A case of B. T. (squirrel-plague) conjunctivitis. *Arch. Ophtalm.* 1926.
- VERBRYCKE. — Tularæmia with report of a fatal case simulating cholangeïtis with postmorten report. *J. A. M. A.* May 17, 1924.
- VERGE. — La tularémie. *Bull. Med.* N° 35. 27 août 1932.
- VERMILYE. — Tularæmia. *M. Bull. V. Adm.* 7 : 887-888. Sept. 1931.
- VIOLLE. — La tularémie et les possibilités de son introduction en France. *Marseille Méd.* 25 décembre 1930.

- VORONKOVA. — Examen des rats d'eau (*Arvicola amphibius*) dans la région d'Astrakan. *Vestnik. Microb. Epidem.* 1929.
- WALLACE. — Tularæmia with 5 cases report. *J. South. Carol.* July 1926.
- WATTS. — Tularæmia case. *New England J. Med.* Feb. 15, 1930.
- WAYSON. — Plague and plague-like disease a report of their transmission by *stomoxys calcitrans* and *Mussa domestica*. *P. H. R.* 1914.
- WEFRING. — La tularémie en Norvège. *Bull. Off. Int. Hy. Pub.* Oct. 1930.
- WHERRY. — A new bacterial disease of rodents transmissible to man. *P. H. R.* 1914.
- WHERRY-LAMB. — Infection of man with B. T. *J. Inf. Dis.* 1914.
- WHERRY-LAMB. — Discovery of B. T. in wild rabbits and the danger of its transfer to man. *J. A. M. A.* December 5, 1914.
- WITHEIS-ANTHONY. — Tularæmia in Iowa. *J. Iowa St. Med. Soc.* April 1926.
- WOLFERZ. — Tularémie. Revue générale du problème. *Rev. Microb. Epidem. Saratoff.* 1927.
- WOLFERZ. — Maladie tularémiforme sur la rivière Oka. *Rev. Microb. Epidem. Saratoff.* 1928.
- WOOLLEY. — Lesions in experimental infection with B. T. *J. Inf. Dis.* 1915.
- ZARKHI. — La tularémie chez le hamster. *J. Med. de l'Oural.* Juillet 1929.
- ZARKHI. — La tularémie dans la région d'Obdorsk. *J. Med. de l'Oural.* Mai 1929.
- ZARKHI. — La tularémie dans la région d'Obdorsk en 1928. *J. de Microb.* 1929.
- ZARKHI. — Sur les épizoéties de tularémie parmi les rats d'eau et sur les méthodes appliquées à ces études. *Zentr. f. Bakt.* 1930.
- ZARKHI. — Die pest in Russland. Zu obigem Artikel von Prof. Dr. Zeiss. *Münchn Med. Woch.* Aug. 16, 1929.

ZEISS. — Die pest in Russland. Pestähnlichen Lymphendrüsenerkrankungen im Wolga Delta 1926 (Tularämie?) *Münchn. Med. Woch.* Juli 5, 1929.

ZEISS. — Die pest in Russland. Die Pestähnlichen Seuchen an der Oka und dem Ural im Jahre 1928. *Münchn. Med. Woch.* Aug. 9. 1929.

ZEISS. — Die Pestähnlichen Lymphendrüsenerkrankungen in Russland 1876-79. Und ihre Beziehungen zur Tularämie in der Songeturion 1921-28. Eine geschichtliche Untersuchung. *Arch. f. Hyg.* 105-210. 1931.

A short discussion of Tularæmia. *Weekly Bull. Calif. St. Dep. of P. H.* Vol. VIII. N° 43. Nov. 30, 1929.

First case of Tularæmia in New-York. *Weekly Bull. of Dep. of H.* City of New-York.

Seasonal incidence of tularæmia and sources of infection. *P. H. R.* Dec. 2, 1927.

Special features of works of P. H. S. *P. H. R.* March 12, 1927.

Tularæmia in birds. *J. A. M. A.* 90 : 1715. March 26, 1926.

Ueber Tularämie. *Münchn. Med. Woch.* N° 19, 1926.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — La Tularémie	15
CHAPITRE II. — Domaine géographique	29
CHAPITRE III. — Agent pathogène et diagnostic bactériologique	49
CHAPITRE IV. — Réservoirs de virus	67
CHAPITRE V. — Modes de transmission à l'homme	83
CHAPITRE VI. — La Tularémie professionnelle. Endémies, épidémies. Peut-on craindre la Tularémie en France ? — Nécessité de la rechercher	93
CHAPITRE VII. — Prophylaxie	107
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	119
